

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas

“Análisis de la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el período de febrero 2013 a noviembre 2018”.

Trabajo final para optar por el grado de Especialista en Neurología

José David Villegas Reyes

2019

DEDICATORIA

A mis padres y mi hermana, por todo su amor, sacrificio, y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mis tíos Dina, Alex, Ruth, y Daniel, por todo su cariño, sus consejos, y por ser siempre una fuente de inspiración.

A Gabriela, que, con su amor, apoyo, y alegría, me ha acompañado a alcanzar esta meta.

A mi segunda familia, los R14s, a quienes estimo y admiro tanto.

A mis compañeros en la residencia de neurología, por su amistad, y ser excelentes colegas.

A todos mis profesores del posgrado de neurología por todas las enseñanzas, e inspirarme a estudiar y aprender cada día.

Al Dr. Miguel Barboza, mi tutor en este trabajo final por toda la ayuda, y ser siempre un ejemplo a seguir.

Al Dr. Kenneth Carazo y al Dr. Sixto Bogantes por su ayuda, apoyo y enseñanzas.

A los pacientes, que sobrellevando sus adversidades me han enseñado y me recuerdan siempre la razón de esta profesión.

Finalmente, a Dios, y la vida, por todo.

"Esta tesis fue aceptada por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neurología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar a título de Médico Especialista en Neurología"



Dr. Roberto Vargas Howell
Coordinador Nacional del Posgrado en Neurología



Dr. Miguel Barboza Elizondo
Médico Asistente Especialista de Neurología
Director de Tesis



Dr. Kenneth Carazo Céspedes
Médico Asistente Especialista de Neurología
Asesor



Dr. Sixto Bogantes Ledezma
Médico Asistente Especialista de Neurología
Asesor



Dr. José David Villegas Reyes
Candidato

CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
CONTENIDO.....	v
RESUMEN	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS	x
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.3 RESULTADOS ESPERADOS	2
1.4 OBJETIVOS.....	2
1.4.1 Objetivo General	2
1.4.2 Objetivos Específicos	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 DEFINICIÓN DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE.....	4
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	5
2.3 PATOGENÉISIS DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE.....	6
2.3.1 Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria	6
2.3.2 Anticuerpos	8
2.3.3 Autoinmunidad.....	11
2.3.4 Estructuras afectadas	14
2.4 LOS ANTÍGENOS DIANA DE LAS ENCEFALITIS INMUNOMEDIADAS.....	16
2.4.1 Antígenos intracelulares.....	16
2.4.2 Antígenos sinápticos intracelulares.....	17
2.4.3 Antígenos de la superficie neuronal y sinápticos	18
2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS.....	30
2.5.1 Encefalitis límbica	31
2.5.2 Degeneración cerebelosa	32
2.5.3 Opsoclonus Mioclonus	33
2.5.4 Síndrome del hombre rígido.....	34
2.6 ESPECTRO CLÍNICO DE LAS ENCEFALITIS AUTOINMUNES	34
2.6.1 Encefalitis Anti Receptor de NMDA.....	35
2.6.2 Encefalitis Anti Receptor de AMPA	40
2.6.3 Encefalitis Anti LGI1.....	41

2.6.4	Encefalitis Anti CASPR2	44
2.6.5	Encefalitis Anti Receptor de GABA(A)	46
2.6.6	Encefalitis Anti Receptor de GABA(B).....	47
2.6.7	Encefalitis anti-D2R	48
2.6.8	Encefalitis Anti Receptor Metabotrópico de Glutamato 1	48
2.6.9	Encefalitis Anti Receptor Metabotrópico de Glutamato 5	50
2.6.10	Encefalitis Anti Neurexina-3a	51
2.6.11	Encefalitis Anti IgLON5	51
2.6.12	Encefalitis Anti Receptor de Glicina.....	53
2.6.13	Encefalitis Anti DPPX	54
2.7	DIAGNÓSTICO DE LAS ENCEFALITIS AUTOINMUNES	57
2.7.1	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	57
2.7.2	CONSIDERACIONES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.....	60
2.7.3	CONSIDERACIONES DE LAS NEUROIMÁGENES.....	61
2.7.4	CONSIDERACIONES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA	62
2.7.5	BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS	63
2.7.6	ENCEFALITIS AUTOINMUNES SERONEGATIVAS	66
2.8	MANEJO DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE.....	67
2.8.1	Primera línea de tratamiento	69
2.8.2	Segunda línea de tratamiento	73
2.8.3	Terapia de mantenimiento.....	76
2.8.4	TAMIZAJE POR NEOPLASIAS	77
2.8.5	TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE EN ENCEFALITIS AUTOINMUNE.....	78
2.8.6	TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA.....	79
2.8.7	TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE MOVIMIENTO.....	80
2.9	PRONÓSTICO	83
2.9.1	Complicaciones de los pacientes en cuidados intensivos.	86
2.9.2	NEOS score para la predicción del estado funcional en encefalitis anti NMDAR.....	87
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO		89
3.1	Justificación del estudio	89
3.2	Antecedentes	89
3.2.1	HISTORIA DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE	89
3.2.2	ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN COSTA RICA.....	94
3.3	Tipo de estudio.....	96
3.4	Diseño del estudio.....	96

3.5	Población del estudio	97
3.5.1	Participantes.....	97
3.5.2	Criterios de inclusión	97
3.5.3	Criterios de exclusión	97
3.5.4	Variables del estudio	97
3.6	IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO	100
3.7	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	101
3.8	TAMAÑO DE LA MUESTRA	101
3.9	ALCANCE	101
3.10	MEDICIONES Y ESTIMACIONES	101
3.11	CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	101
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....		104
4.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	106
4.2	COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES	108
4.3	HALLAZGOS CLÍNICOS	109
4.4	HALLAZGOS PARACLÍNICOS.....	111
4.5	RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DESENLACE	114
4.6	ESTANCIA HOSPITALARIA Y COMPLICACIONES	119
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN		121
5.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	122
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	123
5.3	CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS	126
5.4	RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DESENLACE	129
5.5	ESTANCIA HOSPITALARIA Y COMPLICACIONES	131
5.6	MORTALIDAD	133
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES		134
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES		136
8	BIBLIOGRAFÍA.....	137
ANEXO 1.....		149
ANEXO 2		151

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas de las encefalitis autoinmunes	56
Tabla 2. Regímenes de tratamiento	69
Tabla 3. Escala de Rankin Modificado (mRS)	85
Tabla 4. Cuadro de operacionalización de variables	97
Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes con encefalitis autoinmune	107
Tabla 6. Características clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune	110
Tabla 7. Características paraclínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune	114
Tabla 8. Características para clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune	115
Tabla 9. Respuesta a la inmunoterapia	117
Tabla 10. Evolución clínica según la condición de mRS al egreso con respecto al peor mRS registrado	117
Tabla 11. Respuesta al tratamiento anticonvulsivante	119
Tabla 12. Respuesta al tratamiento anticonvulsivante	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Asociación clínica de los anticuerpos paraneoplásicos intracelulares	17
Figura 2. Abordaje del trastorno del movimiento en la encefalitis autoinmune	83
Figura 3. NEOS score, para la predicción del estado funcional a 1 año en encefalitis anti receptor de NMDA	88
Figura 4. Etiología de las encefalitis agudas en el HNN en el período de marzo a octubre del año 2017	95
Figura 5. Inclusión de la población	106
Figura 6. Representación geográfica cantonal de la población de pacientes con encefalitis autoinmune	108

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la encefalitis autoinmune describe un trastorno inflamatorio cerebral mediado por anticuerpos contra proteínas, receptores, y canales iónicos de la superficie sináptica neuronal. El presente trabajo busca describir la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico al egreso de los pacientes con encefalitis autoinmune.

MÉTODOS: Revisión retrospectiva observacional de expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune en los hospitales San Juan de Dios, México, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, y Nacional de Niños en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018.

RESULTADOS: se documentaron 21 casos, con un predominio de mujeres (71.4%), de edad promedio 19.9 ± 10.6 , la mayoría provenientes de las provincias centrales del país; clínicamente con hallazgo frecuente de afección cognitiva (90.5%), trastorno de movimiento (71.4%), sintomatología psiquiátrica y del ánimo (85.7%), y crisis convulsivas de novo (85.7%); con hallazgos anormales de LCR en el 76.2%, del electroencefalograma en el 80%, y de la resonancia magnética cerebral en el 66.7%. Se documentaron anticuerpos autoinmunes en el 77.7% (10 casos con anti-NMDAR, 1 caso con anti-AMPA, 1 caso con anti-NMDAR y anti-AMPA, 1 caso con anti-LGI1, y 1 caso con anti-Neurexina3a). Únicamente se documentó alguna neoplasia (teratoma) en 2 casos (9.5%). El 66.7% requirió cuidados en terapia intensiva, y el 47.6% ventilación mecánica asistida. Todos recibieron inmunoterapia de primera línea (con mejor respuesta con el uso de metilprednisolona), y el 52.4% ameritó segunda línea (con una mejor respuesta a Rituximab). La mayoría de pacientes (71.4%) presentaron en el nadir de su enfermedad un mRS de 5, sin embargo, al egreso el 66% tenían un mRS de 2 o menos. Las variables que se asociaron a peor estado funcional al egreso fueron el estatus convulsivo superrefractario, la presencia de tumor, la presencia de más un tipo de anticuerpo, y la pleocitosis linfocitaria en el LCR inicial. El tiempo de estancia hospitalaria promedio fue de 48.3 días (12-168). Se reportó un único deceso asociado a complicaciones respiratorias.

CONCLUSIONES: este estudio caracteriza la epidemiología, hallazgos clínicos, respuesta a la inmunoterapia, y el pronóstico al momento de egreso de 21 casos de pacientes con encefalitis autoinmune, datos que se ajustan a lo reportado en la literatura.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

Ac	Anticuerpo
ADAM	A Disintegrin and Metalloproteinase
ADEM	Encefalo-Mielitis Diseminada Aguda
Ag	Antígeno
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
AMPAR	Receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
ANA	Anticuerpo Anti-Nuclear
ANNA-1	Anticuerpo Anti-Neuronal Nuclear tipo 1, Hu
ANNA-2	Anticuerpo Anti-Neuronal Nuclear tipo 2, Ri
Caspr2	Contactin Associated Protein 2
CBZ	Carbamazepina
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, 10. ^a edición
CLB	Clobazam
CLZ	Clonazepam
CMV	Citomegalovirus
CONIS	Consejo Nacional de Investigación en Salud
COOMBS	Antiglobulin test
CRMP5	Collapsin response-mediator protein-5
D2R	Receptor superficial de dopamina 2
DPPX	Dipeptidyl-peptidase-like protein 6
DTI	Diffusion tensor imaging
DZP	Diazepam
EBV	Epstein Barr Virus
EEG	Electroencefalograma
ENA	Extractable Nuclear Antigen
Fab	Antigen-binding fragment
Fc	Fracción constante / Fragmento de región cristalizable
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GABA	Gamma aminobutyric acid

GABAAR	Receptor de GABA A
GABABR	Receptor de GABA B
GAD	Glutamic acid decarboxylase
GBP	Gabapentina
GlyR	Receptor de Glicina
HCG	Hospital Calderón Guardia
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells
HHV6	Herpes Virus 6
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
HM	Hospital México
HMP	Hospital Maximiliano Peralta
HNN	Hospital Nacional de Niños
HSJD	Hospital San Juan de Dios
HSV	Herpes Simplex Virus
IDIBAPS	Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Ig	Inmunoglobulina
IGIV	Inmunoglobulina Intravenosa
iGluRs	Receptores Ionotrópicos de Glutamato
Kv1.1	Potassium voltage-gated channel subfamily A member 1
Kv1.2	Potassium voltage-gated channel subfamily A member 2
Kv4.2	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 2
LAC	Lacosamida
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LEV	Levetiracetam
LGI1	Leucine-rich glioma inactivated protein, epitempina
LMG	Lamotrigina
LZP	Lorazepam
mGluR1	Receptor metabotrópico de glutamato 1
mGluR5	Receptor metabotrópico de glutamato 5
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
mRS	modified Rankin Score

NEOS	anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status score
NK	Natural Killer
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMDAR	Receptor de N-metil-D-aspartato
NORSE	new-onset refractory status epilepticus
PANDAS	Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection
PB	Fenobarbital
PCA1	Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1, Yo
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PEM	Paraneoplastic Encephalomyelitis
PERM	Encefalomiелitis Progresiva con Rigidez y Mioclonus
PHT	Fenitoína
PRD	Primidona
R-CHOP	Rituximab-Ciclofosfamida-Hidroxicloruro de aza-ribosina- Vincristina (Oncovin), Prednisona
REM	Rapid Eye Movement
RMN	Resonancia magnética
SCLC	small-cell lung carcinomas
SNC	Sistema Nervioso Central
TPM	Topiramato
Treg	Células T reguladoras
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory test
VES	Velocidad de Eritrosedimentación
VGCC	Canales de calcio regulados por voltaje
VGKC	Canales de potasio regulados por voltaje
VMA	Ventilación Mecánica Asistida
VPA	Valproato
VVZ	Virus de Varicella Zoster

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las encefalitis autoinmunes son un conjunto de enfermedades inflamatorias cerebrales caracterizadas por la presentación de sintomatología neuropsiquiátrica y su frecuente asociación con anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la membrana neuronal, canales iónicos y sinapsis (1, 2). Aunque pueden presentarse en personas de ambos sexos y de todas las edades, dependiendo del anticuerpo blanco puede haber predilecciones por alguno de los sexos o diferentes grupos etarios. De acuerdo a estos diferentes anticuerpos, pueden manifestarse como síndromes clínicos característicos, y corroborarse por medio de estudios de laboratorio la etiología autoinmune (3). A pesar de la severidad de los síntomas que frecuentemente se asocian con estos cuadros, un diagnóstico y tratamiento oportuno pueden llevar a una recuperación completa en muchos casos; sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil debido a la similitud de los hallazgos clínicos, de laboratorio e imágenes con encefalitis de otras etiologías (4).

Las descripciones iniciales de casos de encefalitis límbica datan de la década de 1960, y para finales de los noventas se conocían síndromes asociados a anticuerpos onco-neuronales intracelulares, pero es a partir del 2007 cuando se da la primera publicación de una serie de casos de encefalitis en pacientes con anticuerpos contra el receptor de NMDA, en el que se da el reconocimiento de anticuerpos extracelulares dirigidos a la membrana y sinapsis neuronal, y su asociación a encefalitis. A partir de este momento se genera una corriente de investigación y publicaciones sobre el tema, pasando de ser una entidad desapercibida a una de creciente concientización y diagnóstico, aunque se estima sigue aún subdiagnosticada.

La situación anteriormente descrita se presume corresponde al panorama acaecido en Costa Rica, donde el reconocimiento clínico del cuadro ha ido en aumento con casos registrados desde el 2013. Sin embargo, identificar estos pacientes de manera pronta y oportuna es un reto planteado, hallando potenciales limitantes en el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, ambos intrínsecamente relacionados al desconocimiento médico de la entidad y a la limitación de recursos en los primeros niveles de atención del sistema de salud, donde

generalmente se hace el abordaje inicial de las diferentes patologías. Es importante entonces documentar la experiencia obtenida en el manejo de estos pacientes, en miras de generar mayor concientización acerca del tema dentro del medio, y plantear estrategias nacionales que permitan abordar e influir positivamente en el desenlace de estos pacientes.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características epidemiológicas, la respuesta terapéutica, y el pronóstico de los pacientes diagnosticados con encefalitis autoinmune en los servicios de neurología de los hospitales México, San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, y Nacional de Niños durante el periodo de febrero 2013 a diciembre 2018?

1.3 RESULTADOS ESPERADOS

Se espera responder a la interrogante sobre las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune en Costa Rica. Describir el desenlace de los pacientes durante el internamiento y al final del mismo al considerar la respuesta a la inmunoterapia en sus diferentes líneas, al tratamiento anticonvulsivante, el pronóstico funcional al egreso, de acuerdo a la escala de Rankin modificado, mortalidad, duración de la hospitalización, y las complicaciones médicas.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General

Describir el perfil epidemiológico, la respuesta terapéutica, y el pronóstico de los pacientes diagnosticados con encefalitis autoinmune en los Hospitales Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios, México, Maximiliano Peralta, y Nacional de Niños, mediante el análisis

retrospectivo de los casos reportados en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018 con el fin de mejorar el abordaje brindando una atención más oportuna a estos pacientes.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar la presentación clínica de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune.
- Determinar la respuesta terapéutica al tratamiento inmunosupresor.
- Determinar el pronóstico funcional y la mortalidad de los pacientes tratados.
- Proponer un algoritmo de abordaje en el paciente con sospecha de encefalitis autoinmune.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE

Encefalitis es una condición inflamatoria del encéfalo que denota disfunción neurológica y acarrea un cuadro sindrómico de encefalopatía con cambios cognitivos, conductuales, crisis convulsivas, y otras focalizaciones (1, 5). Los términos de encefalopatía y encefalitis a menudo se utilizan de manera intercambiable en la literatura, sin embargo, pueden existir procesos fisiopatológicos diferentes entre ellos (1, 3, 6).

La encefalopatía se refiere a un estado clínico de alteración del estado mental manifestado como confusión, desorientación, y cambios en la cognición y conducta, pero que puede ocurrir en distintos escenarios con y sin inflamación; como por ejemplo en casos de agentes infecciosos de la familia de los virus del herpes, influenza, así como en condiciones tóxicas o de disfunción metabólica, como en disfunción hepática o renal (6, 7).

Por su parte, la encefalitis es un estado de inflamación cerebral surgida como consecuencia de infección directa del parénquima cerebral por distintos patógenos, de un proceso post-infeccioso, como en el caso de la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés), o por una causa no infecciosa, sino asociadas a trastornos autoinmunes. Desde una perspectiva de frecuencia la etiología más frecuente es sin duda la infecciosa, seguida de las postinfecciosas, y luego las inmunomediadas (3, 6, 8).

El ADEM, un diagnóstico diferencial en encefalitis autoinmune, es una enfermedad inflamatoria del SNC que ocurre como un cuadro monofásico en niños y adultos menores de 40 años (1). Generalmente, es precedido por una infección sistémica o incluso una vacunación. Se caracteriza por encefalopatía, y otros hallazgos focales como afección de pares craneales, ataxia, hemiparesia, mielopatía, y neuritis óptica. Con hallazgos paraclínicos como pleocitosis linfocitaria leve en LCR y raramente bandas oligoclonales; lesiones múltiples mayores a 2 cm en T2/FLAIR en la resonancia magnética en sustancia blanca, ganglios basales, tallo, cerebelo, y médula espinal; sin hallazgo de nuevas lesiones a los 3 meses (1).

Hay varios tipos de encefalitis inmunomediadas, dentro de los cuales se tienen los síndromes de encefalitis paraneoplásicas clásicos y los síndromes de encefalitis que están asociados a anticuerpos contra proteínas de la sinapsis o superficie neuronal; a este último grupo se les denomina encefalitis autoinmunes (1).

Es importante señalar que los síndromes de encefalitis autoinmune pueden ocurrir en presencia o ausencia de cáncer, sin embargo, las encefalitis paraneoplásicas invariablemente se relacionan a cáncer. Esta terminología puede ser confusa dado que las encefalitis paraneoplásicas suelen ser autoinmunes, y las encefalitis autoinmunes pueden ser paraneoplásicas (2). Sin embargo, el término de encefalitis autoinmune se refiere en la actualidad a aquellos síndromes que están asociados a anticuerpos contra las proteínas de la superficie neuronal o la sinapsis (3, 8, 9).

El término de encefalitis describe inflamación propiamente del encéfalo, clínicamente distinguiéndose de la meningitis ya que hay afectación del estado de conciencia, y puede acompañarse de focalizaciones y convulsiones. Dicha inflamación no necesariamente es generalizada, y puede delimitarse a algunas estructuras (3, 10, 11). En el caso de la encefalitis límbica las regiones cerebrales afectadas comprenden estructuras del sistema límbico principalmente los lóbulos temporales en su región medial y sobre todo el hipocampo. Clínicamente se caracterizan por compromiso subagudo de la memoria anterógrada, cambios conductuales, síntomas psiquiátricos, alteración del ritmo del sueño, y crisis convulsivas (12, 13). Un gran porcentaje de las encefalitis autoinmunes se presentan clínicamente como encefalitis límbicas, sin embargo, hay encefalitis límbicas que ocurren en presencia de anticuerpos onco-neuronales intracelulares (14, 15).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Desde el 2007, cuando se describió el primer caso de encefalitis anti-receptor de NMDA, se han reportado cada vez más casos de encefalitis de etiología autoinmune, pasando a representar entonces la tercera causa de encefalitis después de la infecciosa, y la encefalomiелitis (1). En

países de altos ingresos, la incidencia para todos los tipos de encefalitis en adultos es de alrededor de 5 a 8 casos por cada 100,000 personas, 40% representando etiología infecciosa, 40% sin una causa establecida, mientras que las autoinmunes comprenden de un 20 a 30% (16). Dentro de estas últimas los dos tipos más frecuentes son las que ocurren en presencia de anticuerpos contra el receptor de NMDA en un 4%, y contra la proteína LGI1 del complejo VGKC en un 3% (1, 2, 17).

Las encefalitis autoinmunes pueden afectar personas de todas las edades, representando una importante carga para los pacientes, sus allegados y sistemas de salud. Aún de mayor importancia para los grupos más jóvenes, donde la encefalitis autoinmune tiene una mayor incidencia que las encefalitis de etiología viral, representando hasta de 30-40% de los casos (2). En el caso de la encefalitis autoinmune más predominante, la dirigida contra el receptor de N-Metil-D-Aspartato (NMDA), el grupo etario mayormente afectado es el de jóvenes en edades entre 12 y 45 años, incluso en un estudio representaba el 1% de todos los internamientos en la unidad de cuidados intensivos. El segundo tipo más frecuente, la encefalitis dirigida contra la proteína LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1), afecta a personas de mayor edad, en promedio de 60 años. Otros tipos de anticuerpos representan una menor frecuencia y las edades varían (2, 10).

Aunque en general las encefalitis autoinmunes pueden ocurrir en ambos sexos, si existe una tendencia en los dos tipos más frecuentes, en el caso de la encefalitis anti receptor de NMDA, las mujeres representan hasta el 81% de los casos y se asocia frecuentemente a teratomas de ovario, pero puede ocurrir también sin tumor. En el caso de las encefalitis anti LGI1 el predominio es de hombres en una relación de 3:1 (2).

2.3 PATOGÉNESIS DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE

2.3.1 Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria

Para comprender la respuesta inmune aberrante que ocurre en las encefalitis autoinmunes es importante comprender algunos conceptos básicos de la inmunidad innata y la inmunidad

adaptativa, la respuesta celular y la humoral, así como el funcionamiento de los anticuerpos, el complemento, y las bases de la autoinmunidad.

La **inmunidad innata** es un sistema en el que sus mecanismos efectores existen antes de que aparezca una noxa. Sus funciones principales radican en ser la respuesta inicial o primera línea de defensa frente a los diferentes patógenos, y a la estimulación del sistema adaptativo por medio de sus células efectoras, y modular así la respuesta. Dentro de sus mecanismos efectores se encuentran las barreras epiteliales, células efectoras (neutrófilos, monocitos/ macrófagos, y células NK), y proteínas efectoras como el sistema del complemento y la proteína C (18, 19). Todos estos actores trabajan en el proceso de inflamación, donde por medio de citoquinas y quimioquinas se da un reclutamiento y migración de leucocitos y macrófagos a la zona afectada, con el fin de limitar el área afectada por el patógeno (20).

Durante la inflamación se liberan citoquinas que estimulan a su vez la **inmunidad adaptativa**, un mecanismo de defensa estimulado luego de la exposición a agentes patógenos, cuya intensidad y capacidad aumenta después de cada exposición subsecuente a dicho patógeno (21-24). Esta capacidad de aprender y memorizar, le confiere a la inmunidad adaptativa, diversidad en su capacidad para actuar frente a una gran variedad de patógenos / antígenos, así como especificidad (22, 25-27). Existen dos tipos de inmunidad adaptativa, la inmunidad celular y la inmunidad humoral (28).

La **respuesta celular** tiene como mediadores a células. Los principales efectores son los linfocitos T, que actúan reconociendo péptidos antigénicos de patógenos intracelulares. Existen dos subpoblaciones de linfocitos T, los T helper (CD4+) y los T citotóxicos (CD8+) (25). Los linfocitos T helper se subdividen en Th1 y Th2; siendo la principal función de los Th1 la activación de macrófagos mediando entonces la defensa por fagocitosis; y en el caso de Th2 la maduración y activación eosinófilos y basófilos, mediando la respuesta alérgica. Los linfocitos T citotóxicos actúan al reconocer patógenos/ antígenos intracelulares en células que presentan dichos péptidos en sus moléculas MHC I, y al activarse generan citólisis por Perforinas y Granzimas, así como apoptosis mediada por ligando Fas (22, 25, 27).

La **respuesta humoral** tiene como procesos base el reconocimiento e internalización de antígenos por células B a través de su receptor de membrana, y luego activación de estos linfocitos B mediada por linfocitos T helper (22, 24, 25). Esa unión estimula la expansión clonal y la diferenciación de los linfocitos B, los cuales secretan anticuerpos que maduran a ser altamente afines por el antígeno inicial (28). A su vez estos anticuerpos, al reconocer su antígeno pueden generar la activación de la cascada del complemento, un grupo de proteínas que generan un complejo de ataque a la membrana de la célula con el antígeno llevándola a citólisis (22, 27, 29, 30).

De manera global, tenemos células presentadoras de antígenos que consumen un antígeno y presentan los péptidos procesados a células en moléculas MCH II (31, 32). Consecuentemente, células T citotóxicas (CD8+) y células T helper (CD4+) específicas para los péptidos antigénicos que proliferan (22, 28). Las células T citotóxicas destruyen el agente infeccioso, tejido tumoral o tejido propio liberando moléculas como perforina, granzyma B, y antígeno intracelular 1 (tia1). Las células B son desencadenadas cuando su receptor de membrana, una inmunoglobulina específica por un antígeno, se une específicamente al antígeno intacto, internalizándolo, y luego los péptidos procesados son mostrados en unión a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. El complejo péptido-MHC atrae a la célula T helper madura específica para el antígeno; esta interacción dispara la liberación de citoquinas que estimulan a la célula B a multiplicarse y madurar, transformándose en una célula plasmática (33) productora de anticuerpos (30, 34).

2.3.2 Anticuerpos

Los anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas (Ig), son una familia de glucoproteínas, cuya descripción inicial en 1972 le valió a los científicos Gerald M. Edelman y Rodney R. Porter el premio Nobel en Fisiología. Son producidos por linfocitos B, y su función principal es la identificación y neutralización de antígenos, término con el que se denominan a los patógenos o agentes extraños al organismo (30, 33).

En su estructura básica, consisten en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas en una bisagra por puentes disulfuro. Ambos tipos de cadenas tiene una región constante y una región variable, y en el ápice de esta una región hipervariable, que se ensambla específicamente para formar el sitio de unión al antígeno, dando posibilidad a una inmensa diversidad de anticuerpos, cada uno con una región variable distinta, para responder así a la igualmente vasta variedad de antígenos. Además, la unidad de inmunoglobulina se puede dividir en dos porciones funcionales; la porción Fab, que es el fragmento del anticuerpo que se une a los antígenos, y la porción Fc, que permite la unión a células efectoras del sistema inmune y desencadenar respuestas celulares citotóxicas, activación del sistema del complemento, entre otras (34).

La región del antígeno que es reconocida por el anticuerpo es un sitio denominado epítopo. Esta unión, que es de muy alta especificidad, y se denomina adaptación inducida, permite que los anticuerpos únicamente identifiquen a su antígeno específico dentro de los millones de diferentes y potenciales antígenos que se puedan encontrar en un momento dado en el organismo (32, 33, 35, 36). Sin embargo, a pesar de esta alta especificidad, en ocasiones un antígeno puede presentar un epítopo idéntico al de una proteína del organismo; este es el caso con las encefalitis autoinmunes, donde por ejemplo una neoplasia expresa antígenos con epítomos de proteínas neuronales extracelulares (37-40).

Se conocen cinco clases diferentes de isotipos de inmunoglobulinas, los cuales son designados por su cadena pesada: IgA (alpha), IgD (delta), IgE (epsilon), IgG (gamma), e IgM (mu) (33, 41). Estructuralmente se diferencian entre sí por la conformación que adoptan las unidades de inmunoglobulinas, ya sea un monómero (IgD, IgE, IgG), dímero (IgA), o pentámero (IgM)(33, 41). Sus diferentes funciones contribuyen a una respuesta inmune adecuada para los diferentes tipos de antígeno y entorno en el que se da la interacción (22, 31, 33, 42, 43).

La IgG es el isotipo más abundante en el organismo, 75% aproximadamente del total sérico, y representa la mayor parte de la protección inmunitaria por anticuerpos contra antígenos; al ser capaz de cruzar la placenta proporciona al feto de inmunidad pasiva. La IgA compone el 10-15% de las inmunoglobulinas, y es el predominante en las superficies mucosas del tracto digestivo, respiratorio y urogenital. El IgM representa el 5-10% de las inmunoglobulinas, y es el mediador

temprano de la respuesta humoral (mediada por linfocitos B). El IgE tiene una baja concentración sérica, que es menor a 1%, y media la respuesta a alérgenos, al desencadenar la liberación de histamina de los basófilos, y protege contra parásitos. El IgD es apenas detectable, y su función aún no se ha esclarecido (32, 33, 44).

Es importante destacar la importancia del subtipo de IgG asociado a los diferentes anticuerpos, ya que da introspección a lo que puede estar ocurriendo desde el punto de vista fisiopatológico. Las subclases de IgG están nombradas de acuerdo a su abundancia en el suero; de esta manera, IgG1 es aproximadamente el 60 al 70% del total de IgG, IgG2 del 20 al 30%, IgG3 del 5 al 8%, y IgG4 del 1 al 4% (43, 45-47). Además, cumplen diferentes funciones biológicas que incluyen neutralización, opsonización, activación de complemento, y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. IgG1 e IgG3 son subclases que median de manera predominante la neutralización de patógenos o toxinas al bloquear la unión a sus blancos. IgG1, IgG2, e IgG3 son importantes en la opsonización o marcaje de antígenos para su fagocitosis; por su parte IgG4 tiene mínima capacidad para activar células o iniciar la activación de complemento, e incluso sufre entrecruzamiento de antígenos, y formación de complejos inmunes. La activación de la vía clásica del complemento es dependiente de la habilidad de la subclase de IgG para unirse a C1q, siendo IgG1 e IgG3 las más efectivas, mientras que IgG2 lo hace débilmente, e IgG4 del todo no (30, 31, 43, 45, 46). Finalmente, la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos que ocurre de manera predominante en IgG4 (43). Dentro de las autoinmunidades por anticuerpos contra antígenos de la superficie celular neuronal y sinapsis se observan reacciones mediadas en su gran mayoría por IgG1, y unas pocas por IgG4 como en el caso de los anticuerpos LGI1, Caspr2, IgLON5, y DPPX. Llamativamente hay un creciente reconocimiento de otras entidades autoinmunes mediadas por IgG4, como por ejemplo el caso de la miastenia con anticuerpos contra MuSK, la neurofascina/contactina en CIDP, y el ADAMTS13 en la púrpura trombocitopénica trombótica (46-48).

2.3.3 Autoinmunidad

Dentro de las múltiples funciones del sistema inmune está el reconocer lo propio de lo extraño al organismo, y una vez detectado un invasor, la activación de la inmunidad innata y luego de la adaptativa con el fin de eliminar el patógeno (20, 49). Sin embargo, este proceso homeostático también tiene la capacidad de permitir la coexistencia de ciertas sustancias ajenas con nuestro organismo sin iniciar una reacción inmune, concepto conocido como tolerancia; y de esta manera asegurar que solo patógenos peligrosos sean atacados (49). Para controlar potencial autorreactividad, el sistema inmune evolucionó múltiples mecanismos como lo son la tolerancia inmune de linfocitos, el funcionamiento de células reguladoras y proteínas reguladoras, y la regulación epigenética; y defectos en uno o más de estos mecanismos puede llevar a ruptura de la tolerancia inmune central y/o periférica (34, 50).

La tolerancia central ocurre en el timo para las células T, y en el hígado fetal y la médula ósea para las células B; en este control central existe una selección negativa de células autorreactivas (49, 50). Sin embargo, a pesar de esto un alto porcentaje de células T y B puede escapar este filtro y llegar a la periferia, al igual que autoanticuerpos naturales poliespecíficos del isotipo IgM que pueden sufrir hipermutación somática con cambio de clase a anticuerpos IgG patogénicos (50-52). Las células autorreactivas que escapan el control central son procesadas por mecanismos de tolerancia periférica que incluyen: la contención de respuestas inmunes excesivas por moléculas inhibitorias de la superficie celular T y B; anergia de células T al no existir señales inflamatorias coestimuladoras, y de células B al presentar baja interacción antigénica y por retroalimentación negativa dada por diferentes moléculas; ignorancia antigénica, donde las células autorreactivas exportadas a la periferia se mantienen quiescentes, ya que los antígenos específicos se encuentran secuestrados detrás de barreras anatómicas intactas de órganos inmuno-privilegiados, como los testículos, el ojo, y el cerebro; y por supresión por parte de células reguladoras T y B (49, 50).

La activación de estos linfocitos autorreactivos y por ende autoinmunidad puede ocurrir entonces por la desregulación de los mecanismos de control central y periférico descritos previamente; pero también por susceptibilidad genética: como en los polimorfismos genéticos

en genes relacionados con la inmunidad, como en el caso del HLA, citoquinas, receptores, y moléculas de la tolerancia central, que pueden disminuir el umbral para la activación de células T autorreactivas (50-52). También el reconocimiento de neo-autoantígenos generados por mutaciones; modificaciones químicas o post-transduccionales; o por entrecruzamiento covalente de diferentes péptidos y formación de epítomos híbridos (49, 50). Además, estímulos ambientales como infecciones, el microbioma, injuria de tejidos, todos los cuales pueden generar un entorno proinflamatorio que apoye la activación de los linfocitos autorreactivos (20, 37, 53, 54).

La autorreactividad puede ocurrir en diferentes rangos; el nivel bajo fisiológico de autorreactividad es el que permite la selección linfocítica y la homeostasis inmune; el nivel intermedio se manifiesta con autoanticuerpos e infiltración mínima en tejidos sin consecuencias clínicas; y el nivel patogénico que ocurre cuando se asocia lesión inmunomediada a órganos (20, 34, 49, 50). Basándose en la extensión de tejidos afectados la autoinmunidad se puede dividir en: enfermedades órgano específicas como diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, miastenia gravis, y las encefalitis autoinmunes; y enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, y el síndrome de Sjögren (49, 50, 52).

Estas enfermedades pueden ser mediadas por autoanticuerpos o células T citotóxicas, requiriendo en ambos casos mediación por células T cooperadoras (49, 50, 52). La mayoría de alteraciones que llevan a autoinmunidad lo hacen afectando la tolerancia periférica más que la central (50-52), de esta manera, el gatillo inicial involucra reconocimiento de antígenos propios o ajenos por sensores innatos, llevando a respuestas inflamatorias y la intervención de células T y B autorreactivas.

Existen más de 80 trastornos inflamatorios, colectivamente llamados enfermedades autoinmunes, con una prevalencia de 7-9%, afectando mayormente a mujeres en edad reproductiva, y causante de significativa morbilidad y mortalidad (50). Estos cuadros se caracterizan por activación patológica de la inmunidad innata y desarrollo de anticuerpos patogénicos o células T autorreactivas, llevando a daño tisular o de órganos (34, 50), reflejando el desbalance entre las respuestas inmunes reguladoras y las efectoras. Típicamente, un trastorno autoinmune presenta estadios de iniciación y propagación, y muestra fases de

resolución (remisión clínica) y exacerbaciones (indicados por brotes sintomáticos) (50). La etiología de las enfermedades autoinmunes no es completamente clara, pero sí está establecido que múltiples factores genéticos (HLA), hormonales, ambientales, e inmunológicos, pueden resultar en estímulos detonantes para generar autoinmunidad (20, 40, 49).

Por su parte, las encefalitis autoinmunes son mediadas por anticuerpos extracelulares; esto se ha establecido científicamente al documentar criterios como: la presencia de anticuerpos específicos en la mayoría de pacientes, la unión de autoanticuerpos al antígeno blanco extracelular con alteración de su función, la reversibilidad de la enfermedad con la remoción de los anticuerpos, y la reproducción de la enfermedad al inmunizar ratones con anticuerpos de pacientes (55).

Los mecanismos por los cuales estos anticuerpos llevan a disfunción de las proteínas de superficie neuronal están dados por un proceso de múltiples pasos que no están completamente dilucidados, pero se han planteado en aras de los hallazgos de diferentes investigaciones e hipótesis (56).

Se han descrito dos claros gatillos de las encefalitis autoinmunes: los tumores sistémicos y los cuadros infecciosos virales como el herpes simple (56). Se ha postulado que los antígenos liberados por la destrucción celular neuronal inducida por los virus o de las células tumorales apoptóticas es internalizado por células presentadoras de antígenos y transportado a nódulos linfáticos. En los nódulos linfáticos células B “naïve” son expuestas a los antígenos, en conjunto con células T CD4+, se vuelven condicionadas al antígeno y se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos y células B de memoria. Los anticuerpos y las células B de memoria luego de penetrar la barrera hematoencefálica interactúan llevando a re-estimulación de estas células B, maduración de la afinidad antigénica, expansión clonal, y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

La contribución de anticuerpos sistémicos a los presentes en el cerebro probablemente depende del título de estos y la integridad de la barrera hematoencefálica. La presencia de estos anticuerpos en el cerebro puede llevar a disfunción neuronal mediada por diferentes mecanismos, como: el bloqueo funcional del antígeno blanco, entrecruzamiento e internalización

del receptor, e interrupción de las interacciones entre proteínas. Estos mecanismos son influenciados por el tipo de anticuerpo: por ejemplo, los IgG1 frecuentemente llevan a entrecruzamiento e internalización del antígeno blanco, mientras que los IgG4 tienden más frecuentemente a alterar interacciones entre proteínas (36, 56-58).

En casos de tumor concomitante, también se ha considerado que un agente patógeno (virus, retrovirus, bacteria) podría interactuar con este y romper la tolerancia inmune de células T al iniciar la respuesta innata y la presentación de antígenos por células presentadoras de antígenos, que a su vez activan células B específicas para el antígeno tumoral, con aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las células B autorreactivas, y finalmente producción de anticuerpos en el SNC (26, 39, 55, 56, 58).

Un último mecanismo sugerido es la posibilidad de que los anticuerpos se generan en respuesta a proteínas que se encuentran en la periferia, como por ejemplo en el caso de receptores NMDA en células renales, células de la paratiroides, osteoclastos y osteocitos, células beta del páncreas, miocardiocitos, células pulmonares, megacariocitos, linfocitos, eritrocitos, y en plexo mientérico; tejidos que en caso de sufrir infección podrían ser presentados por células presentadoras de antígenos rompiendo así la tolerancia inmune, y posterior producción de anticuerpos (26, 39, 44, 55, 56, 59, 60).

2.3.4 Estructuras afectadas

Los trastornos autoinmunes neurológicos son causados por la producción de anticuerpos aberrantes patogénicos a autoantígenos, localizados en la membrana celular neuronal en canales iónicos, proteínas receptoras o incluso proteínas de la sinapsis (61). En las encefalitis autoinmunes, lo más característico es la predilección de los anticuerpos por estructuras del sistema límbico, aunque también de otras regiones como el cerebelo, y el tallo cerebral (35, 56, 62).

El término encefalitis límbica, describe la afección del lóbulo límbico, que compromete un complejo circuito de redes entre múltiples estructuras del sistema nervioso central, incluyendo

hipocampo, amígdala cerebral, núcleo anterior del tálamo, hipotálamo, cuerpo calloso, cíngulo, y mesencéfalo (14, 63). Las funciones principales del sistema límbico radican en el control de la homeostasis, las emociones, el olfato, y la memoria. El lóbulo temporal aloja algunas de estas estructuras, como en su región medial, donde se encuentra el hipocampo, una región de alta plasticidad y susceptibilidad a la injuria neuronal mediada por el estrés fisiológico e injuria hipóxica, que tiene un importante papel en trastornos del ánimo, en la consolidación de memoria de corto plazo a memoria de largo plazo, y además un alto potencial epileptogénico (3, 39).

La integridad de múltiples circuitos cerebrales es de vital importancia en este sistema, notablemente la red orbito-fronto-amigdalina en la regulación del ánimo, así como el sistema hipocampo-cíngulo en la codificación de la memoria, circuitos mediados por los principales neurotransmisores: glutamato, GABA, noradrenalina, acetilcolina y serotonina (40, 56, 64, 65). El mantenimiento de este delicado balance de la señalización celular y de los diferentes neurotransmisores es imprescindible en todas estas redes, y se ve interrumpido en los casos de encefalitis autoinmune.

De la misma manera, otras estructuras cerebrales se pueden ver afectadas, en particular el cerebelo, el cual es blanco de múltiples anticuerpos en muchas de las encefalitis autoinmunes y paraneoplásicas (15, 66, 67). La afección cerebelosa, en particular en el lóbulo anterior, lleva a un cuadro clínico caracterizado por ataxia (dismetría del movimiento), sin embargo, es importante recordar que de la misma manera que el cerebelo regula la velocidad, ritmo y exactitud del movimiento, así también influye en la regulación de la velocidad, consistencia, capacidad y precisión de los procesos cognitivos. Por esta razón, como descrito por Schmaman y Sherman en 1998, la afección del lóbulo posterior puede llevar a dismetría del pensamiento y la emoción, o síndrome cognitivo afectivo cerebelar; un síndrome caracterizado por alteración de las funciones ejecutivas, problemas de organización y memoria visuoespacial, alteración en la producción del lenguaje y trastorno de conducta (68).

2.4 ANTÍGENOS DIANA DE LAS ENCEFALITIS INMUNOMEDIADAS

Para explicar la patogenia de las encefalitis inmunomediadas es importante diferenciar aquellas encefalitis que se asocian con anticuerpos contra antígenos intracelulares citoplasmáticos y nucleares (síndromes clásicos paraneoplásicos), de los antígenos sinápticos intracelulares, y de los dirigidos contra antígenos de la superficie celular sináptica (encefalitis autoinmunes) (5).

2.4.1 Antígenos intracelulares

El primer grupo de anticuerpos dirigidos a epítomos neuronales son los anticuerpos contra antígenos intracelulares, propios de las enfermedades que se designan como de etiología paraneoplásica. Se les llama también encefalitis con anticuerpos onconeuronales o síndromes neurológicos paraneoplásicos clásicos. (5, 14, 63, 69) El término paraneoplásico se debe a que estos síndromes ocurren en presencia de cáncer, donde células neoplásicas expresan epítomos también encontrados en células neuronales.

Estos antígenos neuronales, descritos en el cuadro 1, son proteínas nucleares o citoplasmáticas, tales como Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, Ma2, Anfifisina, y Tr (5, 60, 69), y se asocian a síndromes específicos, dependiendo de su expresión en el sistema nervioso periférico y/o central, así como a diferentes tumores. En muchos casos, los síndromes clínicos paraneoplásicos preceden el diagnóstico de la neoplasia, lo que dificulta su reconocimiento (9, 70, 71).

Aunque se les puede encontrar en el SNC, que evidencia su síntesis intratecal, se piensa que no son directamente patogénicos, sino que funcionan como marcadores celulares, y son las células T citotóxicas las que atacan las neuronas marcadas, las cuales pueden sufrir daño irreversible y ser destruidas (11, 39, 44). En estudios post mortem se evidencia mayor infiltrado de linfocitos T que de linfocitos B, y el hallazgo de cercanía de esas células T a neuronas que expresan el CMH clase I. Esto le confiere un pronóstico malo, tanto por la destrucción neuronal, como por el cáncer, y la pobre respuesta a pesar de terapia oncológica e inmunoterapia (36, 39).

Antibody	Associated Syndrome	Most Frequent Cancers
Well-characterized paraneoplastic antibodies		
Hu (ANNA1)	Paraneoplastic encephalomyelitis (PEM), paraneoplastic sensory neuronopathy, paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD), limbic encephalitis	Small cell lung cancer (SCLC), other neuroendocrine tumors
Yo (PCA1)	PCD	Ovary, breast
CV2/CRMP5	Limbic encephalitis, PCD, chorea, uveitis, optic neuritis, retinopathy, sensorimotor neuropathy	SCLC, thymoma, other
Ri (ANNA2)	Ataxia, opsoclonus myoclonus, brainstem encephalitis	Breast, gynecologic, SCLC
Ma2 ^a	Limbic, diencephalic, brainstem encephalitis, myelopathy	Testicular, lung, breast, other
Amphiphysin	Stiff person syndrome, PEM, limbic encephalitis	Breast, SCLC
Partially characterized paraneoplastic antibodies		
Tr	PCD	Hodgkin disease
Zic4	PCD	SCLC
PCA2	Several	SCLC
ANNA3	Several	SCLC

^aSome patients harbor Ma1 and Ma2 antibodies; the presence of Ma1 is usually associated with predominant brainstem and cerebellar involvement, and tumors other than testicular neoplasms. The prognosis in patients with tumors other than testicular neoplasms is poorer than that of patients with Ma2 antibodies and testicular neoplasms.

Figura 1. Asociación clínica de los anticuerpos paraneoplásicos intracelulares. Tomado de *Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis* (Rosenfeld, M; Dalmau, J. 2013) (70).

2.4.2 Antígenos sinápticos intracelulares

Otro subtipo de síndromes autoinmunes es el de los dirigidos contra antígenos sinápticos intracelulares como GAD65 y anfifisina. El GAD65 es la forma de la enzima glutamato descarboxilasa que se encuentra en las terminales presinápticas, y las anfifisinas son proteínas de la superfamilia BAR que permiten la endocitosis mediada por clatrina y son requeridas entonces para la fusión y recaptura de vesículas sinápticas (39).

Estos epítomos, a diferencia de los antígenos citoplasmáticos y nucleares, pueden ser expuestos a anticuerpos durante la fusión y recaptura de las vesículas sinápticas. El mecanismo subyacente en la patogenia de estos síndromes es el daño mediado por células T y anticuerpos (39, 70). En el caso de los anticuerpos GAD65, se ha observado que llevan a la disminución de la síntesis de GABA, aumento en la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal, con descargas motoras neuronales (39, 72, 73). Por otro lado, se piensa que los anticuerpos anti-Anfifisina son patogénicos, y alteran la neurotransmisión GABAérgica, al reducir la expresión superficial del cotransportador de sodio-potasio-cloruro 1 en las terminales presinápticas de

neuronas inhibitorias espinales, interrumpiendo su transmisión inhibitoria presináptica y el reciclaje de vesículas sinápticas inhibitorias (36, 39, 74-76). En ambos casos también hay evidencia de infiltrados de células T predominantemente CD8 (39).

2.4.3 Antígenos de la superficie neuronal y sinápticos

En contraste a los antígenos intracelulares descritos, existen anticuerpos dirigidos contra los dominios extracelulares de antígenos neuronales y de la sinapsis, que pueden ser proteínas receptoras, canales iónicos, y proteínas de adhesión celular. Estos, en su mayoría, ejercen un efecto directo en su antígeno diana, al interrumpir el proceso sináptico de las neuronas afectadas, sin causar su destrucción (10, 39, 56). De manera decreciente en frecuencia, los anticuerpos de la superficie celular documentados hasta ahora incluyen: NMDAR, LGI1, GABABR, CASPR2, GABAAR, DPPX, mGluR5, IgLON5, GlyR, y D2R.

Esta patogenicidad la realizan por diferentes mecanismos, dependiendo del anticuerpo asociado. Uno de ellos es la unión competitiva del receptor con efecto agonista o antagonista, que ocurre cuando el anticuerpo previene la unión del ligando endógeno a su receptor, lo cual puede resultar en bloqueo de la función del receptor sin su internalización, como en el caso de GABA-B (39, 74, 77). En otros casos la unión de anticuerpos al receptor lleva a su internalización, lo que resulta en una menor densidad de receptores en la superficie para el ligando, como ocurren en las encefalitis anti receptor de NMDA y AMPA, y una subsecuente reducción de la activación del receptor (39, 78, 79). La unión del receptor también puede llevar citotoxicidad mediada por células y complemento (11, 39).

Los anticuerpos contra la superficie neuronal pueden existir en presencia o ausencia de tumores sistémicos, los cuales varían en frecuencia de acuerdo al tipo de anticuerpo. Al igual que en los síndromes paraneoplásicos, el tumor generalmente expresa el anticuerpo asociado (80). Por esta razón, la resección tumoral es importante para asegurar una buena recuperación.

A continuación, se hace una revisión de los diferentes receptores, canales iónicos, y proteínas de la sinapsis a los cuales se han asociado anticuerpos, describiendo su funcionamiento normal y la fisiopatología de su afección.

2.4.3.1 Receptor de NMDA

El receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) es un receptor de glutamato y canal iónico encontrado a nivel postsináptico en las neuronas, muy prominente en los circuitos de memoria del hipocampo. Es uno de los tres tipos de receptores ionotrópicos de glutamato, los otros dos son el receptor de AMPA y el receptor de Kainato (39, 55). El receptor es un complejo que en su estructura es un heterotetrámero, conteniendo dos subunidades GluN1 (NR1) y dos GluN2 (NR2) (11, 39).

La activación del receptor ocurre cuando hay unión de glicina en la subunidad NR1 y glutamato en la subunidad NR2, y despolarización de la membrana postsináptica mediada por AMPAR que libera el magnesio que bloquea el poro del canal del NMDAR, permitiendo que iones con carga positiva (sodio, potasio, calcio) fluyan a través del canal, siendo el influjo de calcio un gatillo para la generación de cascadas de señalización intracelular, permitiendo la regulación de la plasticidad estructural y funcional de sinapsis, dendritas, y neuronas, así como mediar en parte la potenciación y la depresión a largo plazo (36, 39, 44, 60, 81).

La producción local de anticuerpos en las meninges y el cerebro ha sido evidenciada al documentar producción intratecal de anticuerpos, e infiltración de células B y plasmocitos (39, 44). Dichos anticuerpos son en su gran mayoría del subtipo IgG1, y se dirigen a la subunidad NR1 del receptor de NMDA, alterando sus funciones en la plasticidad sináptica, el aprendizaje, y la memoria. Esto mismo se ha observado en la disrupción genética de la subunidad NR1, donde se hacen evidentes anormalidades del aprendizaje, de la conducta, e incluso fallo respiratorio (39, 45, 82). Los anticuerpos contra el receptor llevan a disminución de los niveles de receptores de NMDA mediante entrecruzamiento e internalización del receptor, y por ende interrupción de las corrientes sinápticas dependientes de NMDAR, un efecto depletivo que correlaciona con el título

de anticuerpos. Así mismo se ha evidenciado aumento de la liberación de glutamato, alteración en la regulación de glutamato, y aumento de la excitabilidad corticomotora (39).

El antagonismo de los receptores NMDA puede llevar también a déficits en el procesamiento cognitivo, psicológico y sensorial, y llevar a catatonia, características psicóticas marcadas, y movimientos discinéticos sugestivos de actividad dopaminérgica (11, 36). Esto se puede explicar ya que los anticuerpos previenen también la función del receptor de NMDA en las neuronas presinápticas secretoras de GABA del tálamo y la corteza frontal, liberando a las neuronas postsinápticas liberadoras de glutamato de su inhibición, permitiendo un desbalance de glutamato-dopamina en la corteza frontal (4, 65, 83). Conforme se extienda esta fase inicial se alcanza una fase degenerativa con atrofia cerebral de predominio frontal y temporal, regiones donde la demanda de ese receptor es mayor (39, 84).

A diferencia de los síndromes paraneoplásicos clásicos donde los antígenos son intracelulares, en la encefalitis anti receptor de NMDA, los efectos se pueden revertir al remover los anticuerpos, confiriéndole un mejor pronóstico, incluso en casos donde el paciente ha estado en coma por un periodo prolongado incluso de meses, esto porque el mecanismo subyacente es el de disrupción de la transmisión sináptica y no de daño neuronal irreversible mediado por células T o complemento (2, 39, 44).

En la encefalitis con anticuerpos contra el receptor de NMDA (NMDAR) se ha descrito frecuentemente la existencia de teratoma ovárico, el cual contiene tejido nervioso que expresa como antígeno el NMDAR, rompe la tolerancia inmune, e inicia la respuesta inmunológica (70, 82, 85, 86). Una pronta resección del tumor en conjunto con inmunoterapia lleva a una mejoría rápida de la encefalitis (4, 80, 86, 87). Se han reportado raramente también teratoma testicular, carcinoma de mama, tumor ovárico neuroendocrino, neoplasia pancreática pseudopapilar, cáncer pulmonar de células pequeñas, neuroblastomas, y linfoma (82, 88).

2.4.3.2 Receptor de AMPA

Los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), otro de los tres tipos de receptores ionotrópicos de glutamato, tienen una distribución difusa y son los más comúnmente encontrados en el sistema nervioso central, actuando como la principal vía de los circuitos excitatorios cerebrales (78, 79). Su estructura es la de un heterotetrámero con combinaciones de 4 subunidades (GluA1-4); cada subunidad con su sitio de unión para un agonista (39, 89). Las regiones con los niveles mayores de GluA1/2 and GluA2/3 son las áreas sinápticas CA3-CA1 del hipocampo, seguido por el subículo, el cerebelo, caudado-putamen, y la corteza cerebral; los canales que contienen GluA1 y GluA2 son cruciales en la plasticidad sináptica a largo plazo (90).

La activación de estos receptores se da cuando dos sitios de unión son ocupados por sus agonistas, permitiendo la entrada de los cationes sodio, potasio y calcio (en caso de que exista una subunidad GluA2 el poro es impermeable a calcio). Esta corriente catiónica es rápida y transitoria, con despolarizaciones que duran pocos milisegundos, y luego sufren pronta desensibilización; en contraste a los NMDAR que se activan más lentamente (91). La función de estos receptores que actúan como receptor de glutamato y canal catiónico está basada en la transmisión sináptica excitatoria en las membranas postsinápticas, pero también en la plasticidad sináptica. Dicha plasticidad es un mecanismo adaptativo donde ciertos estímulos permiten que algunas sinapsis se potencien, mientras que otras se debiliten, como fundamentado en la teoría Hebbiana de eficacia sináptica (44, 92-94).

Un fenómeno de plasticidad sináptica bien estudiado es el de la potenciación a largo plazo, el cual media de manera importante el aprendizaje y la memoria (95). En regiones como el hipocampo donde se da este tipo de potenciación, el inicio del fenómeno ocurre con la unión de glutamato al AMPAR y NMDAR, permitiendo la rápida despolarización de la membrana postsináptica por corrientes de sodio a través del AMPAR, lo que facilita la liberación del ión de magnesio en el poro del NMDAR, y lleva a su despolarización. El calcio que entra por el canal del NMDAR induce regulación al alza hacia la membrana de receptores de AMPA; resultando en un

mayor y prolongado potencial postsináptico excitatorio, además de una mayor fosforilación de los AMPAR y por ende aumentado la conductancia del canal (39, 89, 93, 95).

Los anticuerpos que se han documentado en encefalitis contra el AMPAR son del subtipo IgG1, los cuales se dirigen contra los dominios extracelulares de GluA1 y GluA2, e inhiben la función del receptor por mecanismos similares a los de los anticuerpos contra el receptor de NMDA, llevando a una disminución reversible de los receptores AMPA sinápticos por medio de internalización, disminuyendo los agrupamientos de AMPAR y alterando incluso su localización, con la consecuente disminución de las corrientes sinápticas asociadas (39, 78). En la encefalitis con anticuerpos AMPAR también existe una asociación con neoplasias con tumores de pulmón, mama, y timo; los cuales se presume expresan estos antígenos (90).

2.4.3.3 Complejo VGKC

El complejo de canales de potasio regulados por voltaje (VGKC) consiste en cuatro subunidades alfa transmembrana que se combinan como tetrámeros homomultiméricos y heteromultiméricos para interactuar con subunidades intracelulares β , que forman a su vez un tetrámero (96, 97). Existen al menos 8 diferentes subunidades alfa, los subtipos Kv1.1 y 1.2 se expresan difusamente en el sistema nervioso periférico y en el central, siendo esenciales para restaurar el potencial de membrana luego de cada despolarización neuronal.

Desde hace más de una década se han detectado anticuerpos que se unían al complejo VGKC en pacientes con encefalitis límbica, síndrome de Morvan, hiperexcitabilidad de nervios periféricos, y otros trastornos. Inicialmente se pensaba que estos anticuerpos se unían a las subunidades Kv1.1 y Kv1.2, ocurriendo un ataque mediado por complemento contra el complejo VGKC, pero la heterogeneidad de la presentación de los síntomas era difícil de comprender (63, 96, 97). Esto cambió luego de que se demostró que LGI1 y Caspr2 eran los autoantígenos principales, siendo la contactina-2 un tercer antígeno aparentemente implicado, pero que ocurre en asociación a los otros dos antígenos; y más recientemente el DPPX. La presencia de estos

anticuerpos comparte un espectro clínico con muchas similitudes, que se describirá a continuación(98-102).

2.4.3.4 LGI1

LGI1 (*leucine-rich glioma-inactivated 1*) es una proteína sináptica neuronal que se puede encontrar como parte del complejo de canales de potasio regulados por voltaje, expresada principalmente en el hipocampo y la corteza temporal, pero también en menor cantidad a nivel cerebeloso y de ganglios basales. LGI1 es secretada al espacio sináptico (100), donde forma un complejo al interactuar con los receptores transmembrana presinápticos ADAM11 (del inglés *α disintegrin and metalloproteinase*) y ADAM2; y postsinápticamente con el ADAM22, el cual a su vez interactúa con los receptores AMPA postsinápticos; este complejo ayuda además a regular los canales de potasio Kv1.1 y Kv1.2, y los receptores AMPA. El complejo LGI1-ADAMS22 regula la transmisión excitatoria rápida, y es necesario para la plasticidad sináptica del hipocampo a largo plazo (98).

En humanos, se ha observado que las mutaciones del LGI1 llevan a epilepsia temporal lateral autosómico dominante, o epilepsia focal temporal lateral con características auditivas, dato esperable dada su alta concentración hipocampal, región de alta susceptibilidad epileptogénica (99). Los anticuerpos LGI1 son en su mayoría IgG4 y pocos IgG1; al dirigirse contra esta proteína llevan a disfunción sináptica reversible del SNC, esto, por varios mecanismos; pueden prevenir la unión del LGI1 a los receptores que regulan, impedir la formación del complejo LGI1-ADAM, interrumpir corrientes mediadas por los canales Kv1.1 y Kv1.2, y alterar la función del receptor de AMPA, ya sea indirectamente por bloqueo de la regulación mediada por LGI1 de estas proteínas o directamente al interrumpir todo el complejo proteico, y consecuentemente disminuir el número de receptores AMPA por internalización (39, 103).

Clínicamente esta autoinmunidad se manifiesta con encefalitis límbica, posturas distónicas y disquinesias orofaciales, e infrecuentemente ocurre en presencia de neoplasias, reportándose

en tiroides, timo, carcinoma de células pequeñas, mama, páncreas, mesotelio, y teratoma (2, 100).

2.4.3.5 Caspr2

El Caspr2 es una proteína axonal transmembrana de la superfamilia de las Neurexinas, localizada hacia el juxtaparanodo de axones mielinizados (70, 98, 104). Esta molécula de adhesión celular es importante en el reconocimiento celular y la formación de redes sinápticas del complejo VGKC. El dominio extracelular de Caspr2 interactúa con contactina2 y conecta el citoesqueleto por medio de la proteína 4.1B. Estas tres proteínas son necesarias para concentrar canales Kv1.1 y Kv11.1 en el juxtaparanodo, localización importante para el correcto funcionamiento eléctrico de los axones (39, 98, 104).

El Caspr2 al igual que el LGI1 se puede encontrar a nivel temporal, cerebelar, y de ganglios basales, pero también tiene una importante expresión en sistema nervioso periférico, por lo que en mutaciones del Caspr2 se ha asociado autismo, epilepsia, síndrome de Tourette, displasia cortical, trastorno obsesivo compulsivo, entre otras discapacidades mentales (36, 100, 105).

Los anticuerpos contra Caspr2, al igual que los anti LGI1, son predominantemente del subtipo IgG4 con algunos IgG1, y se piensa actúan interrumpiendo corrientes de potasio. Existe una asociación con adenocarcinoma de endometrio y timoma (39, 102, 104).

2.4.3.6 Receptor de GABA-A

Los receptores GABA-A son canales de cloruro dependientes de ligando que controlan la mayoría de la señalización inhibitoria sináptica en el sistema nervioso central. Existen como canales iónicos de cloruro hetero-pentaméricos, que conducen iones cloruro luego de su activación por GABA, resultando en hiperpolarización e inhibición de la señalización neuronal. Existen múltiples subtipos, compuestos por una variedad de subunidades que incluyen α (subtipos 1–6), β (1–4), γ (1–3), δ , ϵ , π , y ρ . La mayoría de receptores tienen 2 subunidades α , 2

subunidades β , y 1 unidad γ , con una disposición γ - β - α - β - α . Estas diferentes subunidades tienen diferentes sensibilidades a GABA y otras drogas moduladoras, permitiendo un variado rango de respuestas en las diferentes localizaciones anatómicas y en las diferentes células en el sistema nervioso central (77, 106-108).

La alteración farmacológica o genética de estas subunidades lleva a crisis convulsivas y deterioro cognitivo. Se han reportado autoanticuerpos IgG1 para las subunidades α 1, β 3, y también γ 2; con respuesta clínica de crisis convulsivas y estatus epiléptico. El reconocimiento de la encefalitis mediada por estos anticuerpos es importante porque las crisis convulsivas pueden ser refractarias a anticonvulsivantes (39, 74, 77).

2.4.3.7 Receptor de GABA-B

Por su parte, los receptores GABA-B, son receptores acoplados a proteína G, o metabotrópicos, que se encuentran unidos a canales de potasio. Se localizan en el sistema nervioso central a nivel presináptico y postsináptico (36, 39, 74, 89). Presinápticamente, median inhibición de la liberación de GABA y Glutamato al activar la conductancia de iones potasio y disminuir la conductancia de Calcio (39). Postsinápticamente, la activación del receptor GABA-B produce hiperpolarización lenta a través de la conductancia de potasio (39). Cada receptor está compuesto por una subunidad B1, importante para la unión agonista, y una unidad B2, requerida para la señalización intracelular (39).

Se ha observado que las alteraciones genéticas o farmacológicas del receptor llevan a crisis convulsivas y deterioro cognitivo; similar a lo que se percibe en el caso de la inmunidad contra este receptor. Los anticuerpos contra el receptor GABA-B son del tipo IgG1, y se unen al dominio extracelular de la subunidad B1 (39), y actúan interrumpiendo o bloqueando la señalización del receptor, efecto agonista del baclofeno, aunque no mediante internalización de los receptores, a diferencia de los anticuerpos de NMDAR y AMPAR (39, 74).

2.4.3.8 Receptor de Glicina

El receptor de Glicina (GlyR) es un receptor ionotrópico de distribución difusa en el sistema nervioso central. Estructuralmente, el GlyR consta de cinco subunidades ($\alpha 1-4$ y β), que rodean un poro (3, 39). Con la unión de un agonista este receptor es activado generando una corriente de cloruro que resulta inhibitoria en las neuronas, donde normalmente la concentración intracelular del ión es baja, mediando entonces la neurotransmisión inhibitoria en el cerebro y la médula espinal.

La disrupción genética de estas subunidades lleva a hiperekplexia en humanos y animales; y la inhibición farmacológica resulta en rigidez, espasmos musculares dolorosos e incapacitantes (35, 109). Los anticuerpos reportados, del subtipo IgG1, van dirigidos a la subunidad $\alpha 1$, manifestándose ocasionalmente como un síndrome de encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonus (PERM), o síntomas de rigidez, respuesta exagerada de sobresalto, diplopía, ataxia, y mioclonus (39, 74). Existe una muy baja asociación de estos anticuerpos con tumores (110-112).

2.4.3.9 Receptor de Dopamina tipo 2

La dopamina es un neurotransmisor crucial en múltiples procesos cerebrales, y su disfunción media enfermedades tales como Parkinson, síndrome de Tourette, y esquizofrenia. Su función es dependiente de sus diferentes receptores, y se conocen 5 receptores, divididos en dos familias: D1 (D1R y D5R) y D2 (D2R, D3R y D4R). D1 y D2 tienen una alta representación en el estriado, pero también a nivel cortical, el hipocampo, y la sustancia nigra. La modulación del D2R en los ganglios basales se ha asociado a esquizofrenia, depresión, y trastornos del movimiento; esto se ejemplifica en el tratamiento de la psicosis, corea, y el síndrome de Tourette que son los antagonistas D2R. Estos hallazgos se han documentado de manera similar en la presencia de anticuerpos contra los epítomos extracelulares de anticuerpos D2R. Aun no se ha tipificado el subtipo de IgG predominante en esta entidad, pero se presume estos llevan a internalización y disminución en la densidad de los receptores D2R.

2.4.3.10 Receptor metabotrópico de glutamato

Los receptores metabotrópicos de glutamato, están involucrados en la memoria, el aprendizaje, ansiedad, y la percepción del dolor. Se les puede encontrar en neuronas pre y post sinápticas en sinapsis del hipocampo, cerebelo, corteza cerebral, así como en tejidos periféricos. Existen 8 subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato divididos en 3 grupos, en el grupo 1 están los receptores mGluR1 y mGluR5, localizados principalmente a nivel postsináptico, compartiendo un alto nivel de homología secuencial, aunque, con funciones muy diferentes, por lo que los anticuerpos dirigidos a ellos son siempre específicos para un tipo de receptor (3, 39).

El mGluR5 es importante en la depresión a largo plazo de las sinapsis en el hipocampo y para el aprendizaje, mientras que el mGluR1 es crucial para la transmisión sináptica rápida en el cerebelo y la depresión a largo plazo de fibras paralelas a las células de Purkinje, jugando un papel esencial para el aprendizaje motor y coordinación cerebelosa (39, 109, 113, 114).

En los estudios post-mortem de pacientes con afectación mGluR1 se ha observado reducción de en el número de células de Purkinje, pero no infiltrados de células T, por lo que el mecanismo en que esto sucede aún no se ha dilucidado. Aunque, se han reportado (39).

2.4.3.11 Neurexina-3a

La neurexina-3a es otro antígeno neuronal blanco de anticuerpos, es una molécula de adhesión celular presináptica involucrada en el desarrollo y función de las sinapsis (36). Las neurexinas pertenecen a una familia de glicoproteínas de la superficie celular presináptica, codificada por 3 genes que definen el tipo en alfa o beta; dentro de los subtipos alfa se encuentra la más grande y frecuente de todas, la neurexina-3a.

Estas moléculas se distribuyen de manera difusa en las neuronas y se concentran a nivel presináptico conforme las neuronas maduran (115, 116). Tienen una relación importante con la neuroligina, una proteína de adhesión celular postsináptica donde ambas proteínas inducen la expresión de la otra, funcionando como un gatillo bilateral para la formación de sinapsis (115,

116). Ambas proteínas pueden entonces regular la formación de sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas, por lo que su alteración resulta en un desbalance de esta relación de contactos excitatorios- inhibitorios. Además, las neurexinas modulan también la función de los canales presinápticos de calcio y la liberación de neurotransmisores.

Alteraciones en los genes que codifican estas proteínas llevan al desarrollo de trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y retardo mental. En presencia de anticuerpos contra la neurexina-3a se observa una disminución de la expresión superficial de estas proteínas y disminución del número total de sinapsis, con un cuadro fenotípico reminiscente de los anticuerpos contra el NMDAR, y un pródromo *infeccioso* seguido por disfunción cognitiva, convulsiones, deterioro de la conciencia, y disquinesias orofaciales, frecuentemente seguidos de un curso clínico severo.; no es claro aún la subclase de IgG predominante (36, 115, 116).

2.4.3.12 DPPX

La *proteína 6 similar a la dipeptidil-peptidasa* (por sus siglas en inglés DPP6 ó DPPX), es una glicoproteína de la membrana neuronal que funciona como una subunidad reguladora del canal de potasio regulado por compuerta de voltaje tipo A (con rápida inactivación), ó Kv4.2, un complejo expresado en las dendritas neuronales y los somas, involucrado en aumentar la expresión superficial y la conductancia del Kv4.2 (117).

Este canal es el responsable de las corrientes inhibitorias transitorias en los sistemas nerviosos central y periférico. Corrientes que regulan las tasas de disparo repetitivas y la propagación retrógrada de los potenciales de acción a dendritas neuronales. Se le puede encontrar en el hipocampo, cerebelo, estriado, y plexo mientérico (117-119). Esta distribución difusa de los complejos Kv4.2 en el SNC le confiere un fenotipo neurológico multifocal. Además, el complejo DPPX-Kv4.3, abundante en las regiones de discos intercalados de los miocitos, es responsable de la modulación de la repolarización temprana del potencial de acción miocárdico, vital para la generación normal de los ritmos cardiacos (117, 120, 121).

Los anticuerpos DDPX son mediados predominantemente por IgG1, localizándose estos en la región somatodendrítica perisináptica de sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas, en estrecha cercanía al Kv4.2. Los anticuerpos llevan a internalización y reducción de los niveles de DPPX, que a su vez llevan a reducir los niveles superficiales de Kv4.2 (Mecanismo reminiscente de la disminución de AMPAR en la encefalitis por anticuerpos LGI1). Esta regulación a la baja resulta en hiperexcitabilidad del sistema nervioso central y entérico (117, 120, 121). En el estudio patológico de un paciente que falleció por complicaciones de sepsis se documentaron infiltrados inflamatorios en el hipocampo, amígdala, cíngulo, y corteza temporal y occipital, con menor afección del puente, cerebelo y bulbo; evidenciando la mencionada difusa distribución del DPPX (121).

2.4.3.13 IgLON5

El IgLON5, otra proteína blanco de anticuerpos, es parte de la familia IgLON, un subgrupo de moléculas de adhesión celular de amplia expresión en el sistema nervioso central, con diversas funciones en la regulación del desarrollo neural, tales como crecimiento de neuritas, arborización dendrítica, y formación de sinapsis; y en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (122-126). La función del IgLON5, sin embargo, no se conoce aún (36).

El cuadro clínico en esta autoinmunidad es caracterizado por trastorno del sueño y del movimiento, disfunción de tallo cerebral, anormalidades neuropsiquiátricas, y disautonomía; características que se asemejan a las encontradas en la parálisis supranuclear progresiva, una enfermedad neurodegenerativa con parkinsonismo atípico (126-128). Esta sintomatología correlaciona con los hallazgos neuropatológicos que incluyen ausencia de infiltrados inflamatorios, pérdida neuronal, gliosis, y acúmulo de proteína tau hiperfosforilada predominantemente en el hipotálamo y en los núcleos del tegmentum mesencefálico (125, 127, 129).

El papel patogénico de los anticuerpos se ha demostrado al documentar reactividad IgG4 (en menor grado IgG1) contra los dominios extracelulares de IgLON5, llevando a regulación a la baja

irreversible del IgLON5, al internalizarse las moléculas de adhesión celular. Esto sin embargo, no explica el nexo con la neurodegeneración que se ha observado (122, 125). La respuesta a inmunoterapia se ha documentado en algunos casos donde se inició tempranamente y con pacientes más jóvenes, aunque no es claro si en realidad podría reflejar el curso natural de la enfermedad (73, 125, 128).

Existen entonces diferentes categorías de antígenos neuronales, incluyendo los citoplasmáticos o nucleares, proteínas intracelulares sinápticas, y las más recientemente descritas proteínas de la superficie celular o sinápticas. Este último grupo de antígenos de la superficie celular y sinapsis, que es el enfoque de este trabajo, presenta anticuerpos que son patogénicos, produciendo cuadros clínicos que pueden responder a inmunoterapia, y pueden asociarse a diferentes tumores.

2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos clásicos ocurren exclusivamente en presencia de cáncer, donde los tumores expresan anticuerpos epítomos de antígenos citoplasmáticos o nucleares neuronales, los cuales pueden documentarse en líquido cefalorraquídeo y suero (3, 130). Este grupo de síndromes recibe también el nombre de encefalomiелitis paraneoplásicas, término que aduce la potencial afección de cualquier región del SNC, siendo las principales áreas afectadas el hipocampo, las células de Purkinje del cerebelo, el tallo cerebral en su porción inferior, la médula espinal, pero también los ganglios de la raíz dorsal (neuropatía sensitiva), y los nervios y ganglios autonómicos (provocando hipotensión ortostática, gastroparesia, arritmias cardíacas, disfunción eréctil, anormalidad de la respuesta pupilar) (1, 2, 5, 71).

El diagnóstico de encefalomiелitis paraneoplásica se hace con la afección de dos o más de estas áreas, y una evolución progresiva de semanas a meses hasta la estabilización del cuadro o la muerte (5, 130, 131); apoyándose también en hallazgos anormales del LCR como pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia, así como presencia de bandas oligoclonales; también,

anormalidades en la resonancia cerebral en las áreas involucradas e incluso en regiones clínicamente silentes. La detección de algunos anticuerpos puede asistir en el diagnóstico de PEM y de la neoplasia (5, 130, 131).

Aunque son raros, su reconocimiento es importante, ya que frecuentemente preceden el diagnóstico de cáncer, y puede permitir un abordaje curativo de una neoplasia en una fase inicial. (5). En la tabla 1 se mencionan estos anticuerpos, con su cuadro sindromático y las neoplasias asociadas. A continuación, se hace una pequeña reseña de los principales cuadros clínicos de las encefalomyelitis paraneoplásicas.

2.5.1 Encefalitis límbica

La imagen clínica de la encefalitis límbica está caracterizada por la instauración de confusión, alteración de la memoria operacional, cambios en la conducta, crisis convulsivas, trastornos del ánimo, trastornos del sueño, y síntomas psiquiátricos (70) . El desarrollo subagudo de pérdida de la memoria a corto plazo es el síntoma pivote del trastorno, síntoma que puede ser pasado por alto al existir presencia de otros síntomas más floridos como crisis convulsivas, confusión o trastornos de la conducta (14, 70, 130).

En estos pacientes, por lo general se puede documentar líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfocitaria en hasta un 80% de los casos, y elevación del índice de IgG o de bandas oligoclonales en un 50% de los casos (15, 132). En pacientes con predominio de afección en la memoria de corto plazo en los estudios de resonancia magnética, generalmente se observan anormalidades en las secuencias FLAIR o T2 en las regiones temporal medial, y en otras estructuras del sistema límbico (5, 69). Los estudios FDG-PET pueden mostrar anormalidades en regiones identificadas como normales en la resonancia magnética. El electroencefalograma puede demostrar actividad lenta de fondo o actividad epileptogénica en la región temporal, y permite distinguir estatus epiléptico no convulsivo en cuadros de síndrome confusional (70, 133).

Los anticuerpos paraneoplásicos que se han asociado con mayor frecuencia a encefalitis límbica son anti-Ma2 (presente en cáncer testicular), anti-Hu y anti-CV2/CRMP (presentes en

cáncer pulmonar de células pequeñas) (130). En anti-Ma2 la afección es de predominio límbica, pero también incluye diencéfalo, y la porción superior del tallo, potencialmente resultando en disfunción hipotalámica e hipofisiaria (con hiperfagia, hipersomnias, narcolepsia, cataplexia, endocrinopatía), así como hipokinesia, rigidez, y restricción de la mirada vertical (5, 130). En anti-Hu, usualmente se ve afección de la porción inferior del tallo, con clínica de encefalomielitis multifocal (14, 85, 130). En antiCV2/CRMP5, el cuadro clínico es muy similar a anti-Hu, pero desarrollan con frecuencia corea, uveítis, neuritis óptica, y síntomas periféricos de neuropatía axonal sensitivo-motora (5, 14, 130). Se ha visto también blefaroespismo y trismus que pueden llevar a lesión de la lengua y boca en anti-Ma2 y en anti-Hu, síntomas que pueden aliviarse con infiltración local de toxina botulínica (70, 130).

La respuesta al tratamiento de las encefalitis límbicas paraneoplásicas es variable; algunos pacientes presentan una mejoría dramática al tratar prontamente el tumor en asociación a inmunoterapia (corticoesteroides e IGIV), mientras que otros casos pueden resultar refractarios al tratamiento; si el tumor no se trata es improbable que ocurra alguna respuesta terapéutica (14, 29, 69, 85, 130). Hay evidencia que pacientes con anti-Ma2 con tumor testicular tienden a presentar una mejor respuesta a la terapia que pacientes con encefalitis límbicas asociadas con otros anticuerpos onconeuronales (70).

2.5.2 Degeneración cerebelosa

La descripción clínica de este cuadro comprende mareos, vértigo, oscilopsia, inestabilidad para la marcha que evoluciona a ataxia franca de la marcha y extremidades; además, disartria, disfagia, diplopía sin oftalmoparesia franca, y nistagmo con fase rápida predominantemente hacia abajo (70, 132). El LCR, IgG, y bandas oligoclonales se alteran de la misma manera que en las encefalitis límbicas. La resonancia magnética cerebral suele ser normal inicialmente, pero en casos evolucionados se observa atrofia cerebral, y raramente puede haber realce de folia y meninges circundantes, lo cual puede levantar sospecha de metástasis leptomeningeas (70, 132).

El cerebelo es un blanco común de las diferentes inmunidades paraneoplásicas conocidas. Las neoplasias más frecuentemente asociadas a degeneración cerebelosa son pulmón, ovarios, mama, y linfoma. Algunos anticuerpos como anti-Yo y anti-Tr se asocian con síntomas cerebelosos sin otra afección del SNC, y hay algunos cuadros como en el caso de síndrome de Lambert Eaton donde puede ocurrir sintomatología cerebelosa con un síndrome miasteniforme. Alrededor de 40% de los pacientes no muestran anticuerpos antineuronales, lo que puede dificultar el abordaje diagnóstico. El manejo sintomático es también difícil, pero un diagnóstico pronto, tratamiento del tumor, e inmunoterapia pueden estabilizar el trastorno y prevenir mayor afección en el sistema nervioso central (5, 70, 130, 132, 133).

2.5.3 Opsoclonus Mioclonus

Es un trastorno del movimiento ocular caracterizado por sacadas multidireccionales, caóticas, arrítmicas, e involuntarias; frecuentemente asociado a mioclonías del tronco y extremidades, y ocasionalmente también a ataxia truncal y apendicular (5, 70, 132, 134). Puede ocurrir en presencia de encefalopatía difusa que evolucione incluso a estupor, coma, y muerte. Las neoplasias asociadas en adultos son cáncer de mama, ginecológico, y pulmonar de células pequeñas. En niños ocurre usualmente acompañado de hipotonía, irritabilidad, cambios conductuales, trastornos del sueño, retardo psicomotor, y presencia de neuroblastoma. (5, 70, 132, 134)

No hay claridad con respecto al mecanismo fisiopatológico subyacente, pero los estudios de resonancia funcional sugieren desinhibición del núcleo fastigio del cerebelo. La resonancia magnética cerebral usualmente es normal, y el LCR que puede ser normal o al igual que en otros síndromes paraneoplásicos mostrar pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia, y bandas oligoclonales. La gran mayoría de pacientes no tienen anticuerpos paraneoplásicos detectables, siendo la excepción anti-Ri que se presenta en cáncer ginecológico y en menor medida cáncer pulmonar de células pequeñas. También se han reportado casos con romboencefalitis, presentando síntomas como espasmos mandibulares y laríngeos, y ataxia cerebelosa. El cuadro

puede responder a inmunoterapia con inmunoglobulinas, recambio plasmático, e incluso corticoesteroides, siendo si indispensable el tratamiento de la neoplasia de fondo. En niños la respuesta a la terapia suele ser incompleta, y quedan secuelas psicomotoras (5, 130, 132, 133).

2.5.4 Síndrome del hombre rígido

Este cuadro está caracterizado por rigidez axial fluctuante con espasmos precipitados por estímulos somestésicos y alteración emocional. La rigidez es de predominio truncal inferior con extensión hacia las piernas, pero puede incluir también brazos. El 80% de los casos ocurre como un síndrome no paraneoplásico en asociación a diabetes, poliendocrinopatía, y anticuerpos contra la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). En el otro 20% de los casos existe un trasfondo paraneoplásico, y frecuentemente se asocian a cáncer de mama, pulmón, y en menor proporción a linfoma Hodgkin; con presencia de anticuerpos contra anifisina y raramente GAD. El tratamiento del tumor y uso de esteroides pueden ser efectivos, al igual que el uso de inmunoglobulinas (15, 70, 135).

El PERM (Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonus) es un cuadro raro dentro del espectro del síndrome de hombre rígido que se puede asociar a anticuerpos contra el receptor de glicina (GlyR) (2, 15, 133).

2.6 ESPECTRO CLÍNICO DE LAS ENCEFALITIS AUTOINMUNES

Las encefalitis autoinmunes son característicamente mediadas por anticuerpos contra antígenos de la superficie celular neuronal, incluyendo receptores, proteínas, y canales de la sinapsis. Desde su primera descripción hace 12 años en el año 2007, en promedio se ha registrado un nuevo anticuerpo anualmente, y aunque algunos de estas entidades representan casos raros por su muy baja frecuencia, se tienen espectros clínicos bien caracterizados para la mayoría de ellos, los cuales se describen a continuación y se ejemplifican en la Tabla 1.

2.6.1 Encefalitis Anti Receptor de NMDA

Desde su descripción inicial por el grupo de Dalmau en el 2007 (86), la inmunidad por anticuerpos contra el receptor de NMDA (NMDAR) es la encefalitis autoinmune más estudiada. Tiene una representación mayor en la población femenina (80%) y aquellos de edad joven, siendo el 20% menores a 19 años, y 95% menores a 45 años; en edades menores a 12 años y mayores a 45 años la mitad de los pacientes son hombres (2, 82, 83). Se le considera en general como una entidad infrecuente, sin embargo, en algunos estudios llega a representar el 20% de todos los casos de encefalitis, un ejemplo claro es del Proyecto de Encefalitis de California donde la mitad de los pacientes pediátricos con encefalitis idiopática y síntomas psiquiátricos tenían encefalitis anti NMDAR, siendo la frecuencia mayor que la representada por *Herpes simplex*, Varicella zoster, y Virus de Nilo Oeste (55).

El cuadro clínico descrito tiene varias fases (55, 136); en adultos, inicialmente, en más de la mitad de los casos puede ocurrir un cuadro prodrómico que llega a durar de cinco a catorce días, que se ha caracterizado por fiebre de bajo grado, cefalea, vómitos, náuseas, otros síntomas gastrointestinales, fatigabilidad o irritabilidad; y en caso de llegar a consultar se manejan como cuadros gripales, dado la inespecificidad de estos síntomas (82, 83).

Seguidamente, una segunda fase, que ocurre en más de dos terceras partes de los pacientes, quienes presentan sintomatología psiquiátrica y anormalidades conductuales, y por esta razón puede que el primer contacto que tiene el paciente con servicios médicos sea en los servicios de psiquiatría (2, 3, 10, 17). Casi todos los pacientes presentan cambio en la personalidad, y dos terceras partes desarrollan síntomas de psicosis como alucinaciones, ideaciones compulsivas, y pensamiento delusional (2, 17). En esta fase también ocurre deterioro cognitivo con afección de la memoria a corto plazo, pensamiento desorganizado, reducción de la producción verbal, ecolalia y mutismo (82, 83, 137).

De manera paralela aproximadamente 75% de los pacientes desarrollan crisis convulsivas, siendo la mayoría de tipo tónico clónico generalizado, pero pueden también presentar crisis focales con alteración de la conciencia (82, 83, 88, 138). Estas crisis pueden progresar a estatus

epiléptico, el cual se puede comportar como estatus refractario y superrefractario, y pueden precipitar incluso asístole ictal. Las crisis pueden ser difíciles de distinguir de movimientos no epilépticos, que ocurren en la gran mayoría de los pacientes (hasta en un 90%) (83). Estos movimientos anormales pueden presentarse como paresia de nervios craneales, disquinesias orofaciales, movimientos de extremidades pseudorrítmicos, coreoatetosis, crisis oculogiras, opistótonus, distonías de los dedos, masticación, chupeteo, y rigidez generalizada (10, 82, 83). En esta segunda fase la combinación de conductas patológicas, psicosis, trastorno de movimiento, y crisis convulsivas puede ser complejo de abordar, y se considera que históricamente, antes del conocimiento de este tipo de trastornos, muchos de estos pacientes eran abordados en centros psiquiátricos donde fallecían por la historia natural de la enfermedad, y probablemente incluso muchos casos que se consideraron posesiones demoníacas pudieron ser cuadros encefalíticos de este tipo (55).

En una siguiente fase la severidad del cuadro se hace más pronunciada, y puede ocurrir deterioro progresivo psiquiátrico, que puede ser la premonición del inicio de estado catatónico; además, reducción del estado de conciencia (36, 56, 82). Más de la mitad de los pacientes presentan hipoventilación central requiriendo intubación (83). Aquí inicia también una cuarta fase donde los síntomas se acompañan de mayor trastorno del movimiento y muy frecuentemente de inestabilidad autonómica, con cambios de hipo o hipertermia, taquicardia, bradicardia, hipersalivación, hipertensión, hipotensión, retención urinaria, y disfunción eréctil. Disrritmias también pueden ocurrir en un tercio de los pacientes (1, 56, 83).

Dada la severidad de los cuadros clínicos donde hay compromiso autonómico, ventilatorio, crisis convulsivas con estatus refractario y superrefractario, y deterioro de la conciencia, el manejo se da frecuentemente con apoyo de las unidades de cuidados intensivo (82, 83, 137, 139). Esta fase de cuidados críticos suele prolongarse por semanas a meses, y es frecuente observar complicaciones infecciosas hospitalarias propias de las invasiones vasculares, de vía respiratoria, y urinaria, así como asociadas al inmunocompromiso luego de la terapia inmunológica que se utiliza como tratamiento (82, 137, 139). La mejoría clínica puede tardar mucho tiempo, pero suele ser muy importante y sorprendente, incluso en casos donde el paciente podría parecer estar fuera de cualquier opción de recuperación (64, 137, 140).

Al igual que otras encefalitis autoinmunes, la encefalitis contra el NMDAR está asociada a neoplasias, siendo la más común el teratoma de ovario, presente en algunas series de pacientes hasta en el 60% de los casos, donde ocurre principalmente en mujeres mayores de 18 años (5, 86, 87, 141). El pronóstico de la encefalitis en pacientes con una neoplasia identificable es mejor que en pacientes sin neoplasia, esto siempre y cuando se realice un abordaje y tratamiento temprano (4, 83, 137, 140, 142). Otras neoplasias reportadas son teratoma testicular, teratoma mediastinal, seminoma testicular, cáncer de células pequeñas, linfoma Hodgkin, y neuroblastoma (36, 82).

Al considerar la población menor a 18 años, clínicamente se observa de la misma manera en la mitad de los pacientes pródromo de fiebre, cefalea, y síntomas respiratorios o gastrointestinales; casi todos presentan cambios conductuales o del estado de ánimo como berrinches e irritabilidad, sin franca psicosis, por lo que puede pasar inicialmente desapercibido (83, 88). Las crisis convulsivas pueden ser el síntoma de presentación inicial en una mayoría de pacientes, además también hay aparición de trastornos del movimiento. Inestabilidad autonómica ocurre también en una mayoría de los pacientes, pero con menor severidad que la vista en adultos (83, 88). Sola una cuarta parte de los casos llega a requerir intubación y ventilación mecánica. La recuperación completa en niños se ha documentado hasta casi el 30% de los casos, secuelas leves en casi la mitad de los casos, y severas en una cuarta parte. Independientemente de esto (83, 88, 140).

El líquido cefalorraquídeo de estos pacientes muestra los hallazgos usuales de las encefalitis autoinmunes. Un porcentaje alto va a presentar un LCR normal, pero puede existir pleocitosis de predominio linfocitaria, hiperproteínorraquia asociada a la pleocitosis o incluso proteínorraquia en ausencia de pleocitosis, síntesis intratecal de bandas oligoclonales, además de presencia de anticuerpos anti receptor de NMDA, los cuales también pueden estar presentes en el suero del paciente (1, 131, 143-146).

La resonancia magnética cerebral en la fase aguda se encuentra normal en más de la mitad de los casos (147-149). Cuando se encuentran anomalías, las características típicas son hiperintensidad T2/FLAIR del lóbulo temporal medial, la sustancia blanca subcortical del lóbulo

frontal y región periventricular, así como realce leptomeníngeo y cortical (149). Al realizar volumetría hipocampal se puede observar atrofia de ambos hipocampos incluyendo CA4/DG, subículum y presubículum; atrofia de los subcampos CA1 y CA2/3 en el hipocampo derecho; y reducción del volumen de las fimbrias en el hipocampo izquierdo; Hallazgos que resaltan el impacto de la encefalitis anti NMDAR en las eferencias y aferencias hipocampales, así como en su integridad estructural (56, 144, 147-152). Un hallazgo de la resonancia que se considera un marcador de pobre pronóstico es atrofia cerebelosa progresiva (149).

El FDG-PET se ha valorado en pocos estudios, pero se ha demostrado que logra evidenciar lesiones en pacientes con resonancia magnética normal. De los hallazgos típicos reportados se tienen: hipermetabolismo fronto-temporal, e hipometabolismo occipital (148, 149, 151, 152). Se ha considerado que el hipometabolismo occipital podría incluso ser un biomarcador temprano para diferenciar encefalitis anti-NMDAR de otras encefalitis autoinmunes (153).

Por su parte la resonancia magnética funcional, ha permitido observar reducciones en la conectividad entre la *Default Mode Network* anterior (corteza prefrontal medial, corteza cingular anterior y posterior, lóbulos temporales mediales) y el hipocampo anterior bilateral; lo cual correlaciona con el desempeño en la memoria de estos pacientes (147). Además, alteraciones en la secuencia DTI de la sustancia blanca especialmente a nivel del haz del cíngulo, se han asociado a problemas de memoria y de las funciones ejecutivas; también desacople de las Default Mode Networks, la conectividad frontotemporal, y reducción de la conectividad funcional hipocampal (147, 148, 154). Se han realizado entonces asociaciones entre el volumen y la difusividad media hipocampal con la capacidad de memoria visoespacial y verbal; alteración en la conectividad hipocampal y temporal medial con afección de la memoria; y alteraciones en la conectividad de las redes frontoparietales con síntomas de esquizofrenia (45, 147, 148, 150-152).

La utilidad clínica del electroencefalograma en casos de encefalitis NMDA es amplia, siendo de importancia en el abordaje y pronóstico de estos pacientes, así como para diferenciación entre cuadros puramente psiquiátricos de los orgánicos; aproximadamente el 90% de los pacientes tiene anormalidades del EEG (155), con hallazgos que pueden indicar actividad epileptiforme, permitir evaluar la severidad y localización de encefalopatía, y monitorear pacientes con

encefalopatía prolongada por potencial estatus epiléptico no convulsivo. El hallazgo más frecuente es el enlentecimiento generalizado o frontotemporal que ocurre casi en la totalidad de los pacientes, y en menor grado (24-50%) pueden observarse anormalidades epileptogénicas como ondas agudas, descargas periódicas lateralizadas o generalizadas; las cuales ocurren principalmente en la fase temprana de la enfermedad (156).

En el 2012, Schmitt et al, describe en pacientes con encefalitis anti-NMDAR la presencia del patrón electroencefalográfico de Delta Brush (138), que describe la apariencia de un hallazgo visto en infantes prematuros donde se observa la combinación de ondas delta con superposición de ritmos simétricos rápidos de 8-20 Hz, que se puede observar en cualquier región cefálica, aunque menos comúnmente a nivel frontal, estando presente en el sueño y en la vigilia, y desapareciendo al mes de edad. En los pacientes con encefalitis anti-NMDAR la presencia de este patrón se ha asociado con hospitalizaciones más prolongadas y mayor tiempo de monitoreo, estancia en terapia intensiva, y pobre pronóstico (155). En la población adulta este hallazgo puede representar hasta la tercera parte de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR, pero en la población pediátrica únicamente el 5% (155). La duración de estas ondas se ha descrito de manera variable, con casos que podrían durar hasta 12 horas, siendo entonces un patrón continuo que se le denomina Delta Brush Extremo; y otros donde se observó por pocos segundos a minutos en usualmente menos del 5% del tiempo de monitoreo, y casos también breves donde se observó ondas delta rítmicas con beta superpuesto (138, 156-159). Estas ondas se consideran como parte del continuum Ictal-interictal, pero para evitar confusión se recomienda que se cataloguen como ondas interictales con el fin de que no se maneje clínico-farmacológicamente como actividad ictal (155, 157).

Inicialmente se pensó que el Delta Brush era patognomónico de la encefalitis anti-NMDAR, sin embargo, se ha observado en diferentes situaciones, como es el caso de hasta 2.8% de pacientes en estado crítico de diversas etiologías a quienes se les realizó monitoreo con EEG en las unidades de cuidados intensivos; en 0.9% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal; y en 4% de los casos de displasia cortical focal en EEG intracraneal; además es importante distinguirla de casos donde el uso de benzodiazepinas y

barbitúricos puede inducir a exceso de actividad beta que podría traslaparse con ondas delta de coma o sueño, dando una imagen similar a la del patrón Delta Brush (155, 157).

La mortalidad para las encefalitis anti NMDAR ronda de 5 a 10% en los diferentes estudios, siendo las principales causas de mortalidad sepsis, distrés respiratorio, y estatus epiléptico refractario. El riesgo de una o más recaídas se estima en 12-25%, pero la mayoría de estas son más leves que las previas. Dentro de las secuelas pueden existir trastornos de la memoria operacional y otras funciones ejecutivas (4, 82, 83, 140).

2.6.2 Encefalitis Anti Receptor de AMPA

Este tipo de encefalitis autoinmune documentado inicialmente en el 2009, está dirigido contra las subunidades GluA1 y GluA2 del receptor AMPA, que media en la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro (78). Esta autoinmunidad se considera una encefalitis rara con pocos casos reportados (menos de 100), y afecta principalmente mujeres en una relación 1:2.3, con una edad promedio de 56 años (78).

Este cuadro se manifiesta típicamente como encefalitis límbica clásica con predominante pérdida de la memoria a corto plazo, confusión, y conductas anormales (78, 90). También pueden ocurrir otros síntomas como psicosis, crisis convulsivas, ataxia, movimientos anormales, y afasia. En su publicación del 2015, Höftberger, reporta cuatro síndromes clínicos: encefalitis límbica pura; disfunción límbica con encefalopatía difusa o multifocal, encefalitis límbica precedida de déficit motor, y psicosis con características de bipolaridad (78).

Un trasfondo paraneoplásico se ha reportado hasta en 64% de los casos, documentándose diferentes tumores, principalmente timoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, y mama, pero también teratoma ovárico; tumores que se han documentado expresan AMPAR (60, 90).

Dentro de los estudios paraclínicos se ha reportado hiponatremia en algunos casos, hallazgo que es también característico de encefalitis por LGI1, y que también puede ocurrir en inmunidad por anti-GABAR, siendo ya sea un dato secundario a síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas, o bien un efecto

primario de la respuesta inmune en pacientes sin neoplasias (78, 109, 160). Se han documentado hallazgos típicos de encefalitis límbica con hiperintensidades mesiotemporales en la resonancia magnética cerebral en hasta 60% de los casos, en menor medida cambios de encefalitis difusa, y en otros estudios normales (78). El LCR puede ser normal o mostrar pleocitosis linfocitaria, y/o elevación de proteínas (78).

La sensibilidad para documentar anticuerpos anti AMPAR en LCR y suero es alta. Llamativamente se han documentado múltiples casos de coocurrencia de otros anticuerpos, intracelulares como: SOX1, CRMP5, Anfifisina; y de superficie como GABA(B)R y NMDAR, donde también había presencia de tumor; estas combinaciones se asociaron también a traslape de síndromes (78, 109).

Frecuentemente responden a inmunoterapia, pero tienden a recaer en un 60%, en cuyo caso el trastorno de memoria y cognitivo puede llegar a ser irreversible, sin embargo, conforme se hacen diagnósticos más tempranos las recaídas han disminuido en los diferentes estudios (74, 78, 161). En los casos donde se documentó una neoplasia subyacente, el tratamiento de estas no se asoció con un cambio el resultado final; aunque, al diferenciar entre aquellos con un síndrome paraneoplásico y anticuerpos adicionales la mortalidad es alta, ocurriendo en 85% de los casos; mientras que, en pacientes con tumores, pero sin otros anticuerpos onconeuronales adicionales solo 12% murieron (78).

2.6.3 Encefalitis Anti LGI1

El cuadro fue descrito inicialmente en el 2010 (99), y desde entonces se reconoce como la encefalitis límbica con anticuerpos de superficie neuronal más frecuente, y el segundo tipo de encefalitis autoinmune en frecuencia luego de la mediada por anticuerpos contra el NMDAR, con una incidencia estimada en 0.83 casos por millón de individuos (100), afectando mayormente hombres en una relación 3:1, con una edad promedio de 60 años. (2, 10, 162)

Los pacientes con autoinmunidad LGI1 presentan el cuadro clínico típico de encefalitis límbica en un 90% de los casos, incluyendo afección de la memoria anterógrada, confusión, disfunción

del sueño REM, y cambios en el comportamiento; pero algunos pacientes pueden presentar síndrome de Morvan, o un síndrome fragmentado con crisis convulsivas o encefalopatía (98).

Dentro de los síntomas iniciales frecuentes están las crisis convulsivas y alteración cognitiva, luego viene un periodo de 3 a 6 meses donde la severidad aumenta progresivamente hasta alcanzar un máximo donde hay afección de la memoria y la conducta, desorientación espacial, y crisis convulsivas (98).

En estos pacientes se dan tres tipos de crisis convulsivas: crisis distónicas facio-braquiales, crisis focales, y crisis tónico clónicas (98, 154, 163, 164). Las crisis distónicas facio-braquiales son contracciones distónicas de corta duración (menores a 30 segundos) de un brazo, frecuentemente acompañadas de la cara ipsilateral, y algunas veces también de la pierna ipsilateral; por lo que es frecuente se interpreten como movimientos semejantes a mioclonías (98, 164-166). Estas pueden ocurrir de 40-100 veces por día, son típicas de la encefalitis anti-LGI1 (26-71%), e inician unas semanas antes del deterioro cognitivo (2, 70, 98). Las crisis focales presentes hasta en dos tercios de los pacientes, son más sutiles con síntomas autonómicos o cognitivos que suelen pasar desapercibidos, ocurriendo varias veces al día (12 en promedio) de manera temprana en el curso clínico (98). Las crisis tónico clónicas ocurren en 60% de los pacientes, en promedio unas 3, pero ya en una fase severa de la enfermedad (98, 154, 163). Un 10% de los pacientes no llegan a presentar crisis convulsivas, lo que puede presentar un aún mayor reto diagnóstico (98).

Otro hallazgo en hasta 10% de los pacientes son los síntomas disautonómicos, raramente neuromiotonía, y síndrome de Morvan cuando coexisten ambos síntomas junto con insomnio severo (100). Estos trastornos del sueño y los síntomas de disfunción autonómica llegan a presentarse en hasta la mitad de los pacientes (98). En promedio el tiempo de diagnóstico desde el inicio de los síntomas es de 6 meses (100, 102).

Dentro de los estudios ancilares es llamativa la presencia de hiponatremia leve a moderada en hasta 74% de los casos, hallazgo que en una encefalitis autoinmune sugiere encefalitis anti-LGI1 (2, 7, 98, 99, 102). El LCR se reporta con parámetros usualmente normales, y ocasionalmente con elevación discreta de la celularidad. La resonancia magnética cerebral muestra en la fase

aguda de la enfermedad hiperintensidad en las señales T2/FLAIR a nivel hipocampal y temporal que puede ser unilateral o bilateral en la mayoría de los casos; hallazgo típico de las encefalitis límbicas, similar a lo que se observa en encefalitis anti receptor de GABA(b) y Anti Receptor de AMPA; pero el estudio puede ser normal en 10-25% de los pacientes (98-100). En pacientes con crisis distónicas facio braquiales se ha observado también hiperintensidad en los ganglios basales (164, 167). Durante el seguimiento la mitad de los pacientes pueden desarrollar esclerosis temporal mesial, al igual que atrofia hipocampal, e incluso atrofia global (48, 98, 100, 148, 162, 167, 168). En estudios de resonancia magnética multimodal, DTI (diffusion tensor imaging) demostró aumentos difusos en la anisotropía fraccional cerebral, reflejando disminución de la integridad de la sustancia blanca, y corroborando la noción de que LGI1 afecta el cerebro de manera global y no solo las regiones límbicas (147, 148). Además, se observaron mejores resultados en el mRS con mayores volúmenes de la sustancia gris cerebelosa, y mejor capacidad cognitiva con mayores volúmenes putaminales (169).

El electroencefalograma muestra anormalidades en el 50% de los pacientes, característicamente enlentecimiento focal, y descargas epileptogénas (99, 154, 163, 166, 170). Sin embargo, no se ha documentado correlación ictal con las crisis distónicas facio braquiales (98, 164). Por el otro lado, en las crisis focales con pérdida de la conciencia o autonómicas si se han observado descargas epilépticas (100, 154, 164, 166, 171).

Muy pocos (aproximadamente 5%) de estos pacientes tienen una neoplasia subyacente, la cual es usualmente un timoma, pero se han descrito también casos con cáncer de pulmón, mesotelioma, carcinoma rectal, y tumor neuroendocrino pancreático (48, 70, 98-100, 105, 171). La búsqueda de anticuerpos en LCR y suero en la encefalitis anti LGI1 muestra una sensibilidad variable, que depende en parte al método utilizado, siendo la combinación de ensayo basado en células e inmunohistoquímica el método más sensible (100% en LCR y 92% en suero) (70, 98, 100).

El tratamiento de esta encefalitis, así como el resto de encefalitis autoinmunes se ha basado en los algoritmos de manejo de otras autoinmунopatías, y recomendación de expertos, existiendo dos líneas de inmunoterapia. Por lo general para la encefalitis anti LGI1 se observa una

buena respuesta (50-80% de los pacientes) a la primera línea de tratamiento con esteroides y plasmaféresis o inmunoglobulinas IV luego de un periodo de 2 a 3 semanas (98, 100, 172). Los anticonvulsivantes son de poca ayuda en pacientes con crisis distónicas faciobraquiales, pero tienden a desaparecer en horas a días luego del inicio de corticoesteroides (100). En contraste, pueden pasar meses a un año para observar mejoría cognitiva, pero en casos donde el tratamiento se instauró de manera temprana se asoció menor discapacidad cognitiva (48, 173). Para la autoinmunidad LGI1 no es clara la respuesta en la segunda línea de terapia, sin embargo, en otros trastornos mediados por IgG4 el Rituximab ha sido muy efectivo (46, 173).

Se ha observado recuperación completa en aproximadamente 24% de los pacientes, discapacidad leve en el 54%, y discapacidad moderada en 16% (99). La mortalidad descrita en los diferentes estudios ronda del 6-19% en los primeros 2 años (48, 99, 100). Las recaídas llegan a ocurrir hasta en un tercio de los casos (48, 100, 171). Dentro de los síntomas reportados en pacientes sobrevivientes están: amnesia, desorientación espacial, e insomnio, y se han encontrado como problemas en la memoria operacional y en las habilidades visuoespaciales (48, 100, 168). Predictores de mal pronóstico incluyen: ausencia de respuesta a la inmunoterapia inicial y el desarrollo de recaídas clínicas. Hasta un tercio de los pacientes quedan con dificultades en la memoria como secuela.

2.6.4 Encefalitis Anti CASPR2

La descripción de esta encefalitis al igual que la dirigida contra LGI1 se da en el 2010, con la descripción de la proteína CASPR2 perteneciente al VGKC (102). Epidemiológicamente con mayor afección en hombres (90%), en una edad promedio de 60-70 años, en mujeres puede ocurrir a edades más tempranas. Se ha reportado presencia de tumor de un 5-20% de los pacientes, principalmente timoma. La enfermedad se considera rara, con reporte de menos de 200 casos (102, 104).

Las manifestaciones clínicas son variadas, con síntomas de encefalitis límbica y síndrome de Morvan que pueden traslaparse (101, 102, 104). Sin embargo, se ha establecido un espectro

definido de 7 síntomas principales alrededor de esta autoinmunidad. El primero de ellos de síntomas cerebrales, donde prevalecen la disfunción cognitiva (80%) y la epilepsia (50%); luego síntomas cerebelosos (35%) incluyendo ataxia pero también corea, los cuales al estar presentes en combinación con encefalitis límbica deben despertar la sospecha de anticuerpos Caspr2, aunque en inmunidad por anticuerpos contra GABAb, Hu, y NMDAR pediátrica puede ocurrir una presentación similar; otro síntoma pivote es la hiperexcitabilidad de nervios periféricos (55%) que resulta en mioquimias, fasciculaciones, y contracturas; también disfunción autonómica (45%) donde ocurre frecuente hiperhidrosis; trastornos del sueño predominantemente insomnio (55%); pérdida de peso (60%); y dolor neuropático descrito como sensación quemante de manos y pies (60%) (98-100).

El cuadro clínico se desarrolla en pocos meses, pero hasta la tercera parte de los casos se prolonga por incluso más de un año, pudiendo confundirse con una enfermedad neurodegenerativa, especialmente en casos donde el declive cognitivo que acompaña el cuadro es muy prominente (98, 100). El diagnóstico puede ser complicado ya que el cuadro clínico puede comprender una combinación de síntomas del sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (98, 100).

Los estudios de laboratorio por lo general son normales en estos pacientes. El LCR puede presentar una discreta pleocitosis linfocitaria y elevación de las proteínas, pero en el 75% de los pacientes es normal (98, 101, 102, 174). En la mayoría de casos la resonancia magnética cerebral es normal, pero puede haber hiperintensidad del lóbulo temporal medial, pero puede haber hiperintensidad del lóbulo temporal medial unilateral o bilateral (98, 118). Los hallazgos de electroencefalograma son inespecíficos (98, 102, 118). En pacientes con dolor neuropático se observa velocidades de conducción nerviosa normales, lo cual sugiere polineuropatía de fibras pequeñas (98, 102, 174).

El hallazgo de tumor en 20-25% de los pacientes se observa mayormente en aquellos pacientes con síndrome de Morvan o neuromiotonía (98). La sensibilidad para detectar anticuerpos Caspr2 en suero y LCR es alta en los diferentes métodos, y en cualquier tipo de síndrome encefalítico Caspr2 (36, 98, 174). Interesantemente los anticuerpos son de la subclase IgG4, al igual que en el caso de LGI1 (46, 47, 98).

Como mencionado previamente, el abordaje terapéutico es el mismo que en las otras encefalitis autoinmunes, utilizando dos líneas de inmunoterapia. La respuesta generalmente a estas es positiva, con respuesta en 90% de los pacientes, principalmente en aquellos con tratamiento exitoso de una neoplasia subyacente (48, 98, 105). El resultado funcional es favorable (Rankin modificado ≤ 2) en casi el 75% de los pacientes. Hasta una cuarta parte de los casos puede haber una recaída, reportadas hasta 6-7 años después del episodio inicial, incluso presentado síntomas similares al primero episodio, y en muchos casos fue durante la recaída cuando se hizo el diagnóstico (98, 172). La mortalidad a 2 años se ha reportado en un 10% (98).

2.6.5 Encefalitis Anti Receptor de GABA(A)

La encefalitis con anticuerpos contra el receptor de GABA (A) es un cuadro raro, con aproximadamente 70 casos reportados, siendo la mayor serie de casos de 26 pacientes; reportándose una edad promedio de 40 años, y mayoría de mujeres, contabilizando adultos y niños, y con una presentación característica con estatus epiléptico refractario, o epilepsia parcial continua, y lesiones corticales y subcorticales multifocales en la resonancia magnética (77, 89, 107). Además se denota la presencia de tumor en hasta el 27% de los pacientes, siendo el principal tipo timoma (56).

La distribución sintomática incluyó convulsiones (88%), alteración cognitiva (67%), alteración conductual (46%), alteración de la conciencia (42%), y movimientos anormales (35%). Dentro de las comorbilidades reportadas se tiene: tumores principalmente timomas, encefalitis por virus del herpes (HSV y HHV6; coexistiendo con anti-NMDAR), y Miastenia Gravis sin timoma (77, 89, 107).

Se documentaron anomalías de la resonancia magnética cerebral en 88% de los pacientes, mostrando anomalías FLAIR/T2 predominantemente en lóbulos temporal, frontal, y en ganglios basales. Mas de la mitad de los pacientes mostraron anomalías del LCR como pleocitosis linfocitaria y elevación de las proteínas. El 75% mostró anomalías del EEG incluyendo enlentecimiento, y descargas epileptiformes (77, 89, 107).

La respuesta a la inmunoterapia fue buena para la mayoría de pacientes (primera y segunda línea, y tratamiento de tumor), aunque solo hubo recuperación completa en el 28%, y una mortalidad del 14%. Durante el seguimiento no se reportaron recaídas (77).

2.6.6 Encefalitis Anti Receptor de GABA(B)

En la encefalitis con anticuerpos contra el receptor de GABA (B), la edad promedio de los pacientes afectados es de 60 años, con afección similar en hombres y mujeres. Y ocurre con una fuerte asociación con carcinoma pulmonar de células pequeñas, aproximadamente la mitad de los casos, quienes además de los anticuerpos contra GABA(B) pueden presentar anticuerpos adicionales contra TPO, GAD, SOX1, ANNA2, Anfifisina, VGCC (2, 60, 74).

Las manifestaciones clínicas de la mayor serie de casos (20 pacientes) reportada se dividieron en cuatro grupos (74). Un primer grupo predominante, donde se observa encefalitis límbica clásica con crisis convulsivas; incluyendo entonces pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, cambios en la personalidad, y crisis convulsivas frecuentemente de difícil manejo; ocasionalmente disfunción autonómica, e hipoventilación (74, 89). Un segundo tipo de presentación con status epiléptico; que inicialmente presentó pródromo febril y de sintomatología respiratoria, desarrollando luego mioclonías abdominales, posturas distónicas, y luego crisis convulsivas frecuentes que evolucionaron a estatus convulsivo (74). Un tercer tipo con sintomatología de ataxia para la marcha, espasticidad, y disartria; presentando además afecto deprimido y deterioro cognitivo leve, sin convulsiones (74). Y finalmente síndrome opsoclonus-mioclonus, con posterior desarrollo de alucinaciones, desorientación, y síntomas de encefalitis límbica (74).

Los hallazgos de las neuroimágenes mostraron hallazgos variados, algunos normales (segundo grupo), otros con señalización FLAIR/T2 unilateral o bilateral en el hipocampo y amígdala (en el primer grupo), leucoencefalopatía frontal y temporal (tercer grupo), y realce cortical y de sustancia blanca frontal, temporal, y cingular (cuarto grupo) (74). El electroencefalograma mostró en algunos casos normalidad, en otros, enlentecimiento difuso, y

en algunos, actividad focal temporal (36, 74, 89). El LCR al igual que para otras encefalitis autoinmunes puede mostrar pleocitosis linfocitaria y elevación de proteínas (74, 89).

El pronóstico de estos pacientes es variado, usualmente con una buena respuesta a la inmunoterapia, y en pacientes con cáncer el resultado es dictado por el tratamiento exitoso del tumor y de la presencia de anticuerpos onconeuronales contra antígenos intracelulares, donde el pronóstico suele ser sombrío (74).

2.6.7 Encefalitis anti-D2R

La encefalitis de ganglios basales anti-D2R es una de las encefalitis autoinmunes, parte de un espectro de afección ganglionar siendo la entidad típica la Corea de Sydenham, donde ya se ha hipotetizado la presencia de autoanticuerpos. También parte de este grupo es el PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*). Esta encefalitis se ha descrito únicamente en niños, de ambos sexos, aunque se infiere puede ocurrir en adultos también. La edad promedio de estos pacientes es de 6 años.

El cuadro clínico es uno de aparición progresiva de parkinsonismo, distonía, y sintomatología psiquiátrica. Los síntomas extrapiramidales incluyen distonía, tremor distónico, crisis oculogiras, parkinsonismo, corea, que pueden coexistir en el mismo paciente. Los síntomas psiquiátricos incluyen agitación, ansiedad, y psicosis. También se han reportado trastornos de sueño, así como otros hallazgos de disfunción del tallo cerebral. En 20% de los casos se observan crisis convulsivas. Un 25% de los pacientes presentan una recaída, similar a lo observado en la encefalitis anti-NMDAR. La resonancia magnética cerebral se encuentra anormal en la mitad de los casos, mostrando típicamente afección de ganglios basales. En estos pacientes no se han documentado neoplasias.

2.6.8 Encefalitis Anti Receptor Metabotrópico de Glutamato 1

La encefalitis con anticuerpos anti receptor de mGluR1 es una enfermedad autoinmune rara, con solo 19 casos descritos en la literatura hasta el momento. El promedio de edad en estos pacientes es de 57 años, con una relación muy similar de afectación de hombres y mujeres (175).

Congruente con la preferente distribución del mGluR1 en células de Purkinje en la corteza cerebelosa, el cuadro clínico característico es ataxia cerebelosa subaguda (175). Sin embargo, también se pueden encontrar estos receptores en el bulbo olfatorio, neuronas talámicas, hipocampo, globo pálido, sustancia nigra, núcleos profundos cerebelosos, y colículo superior; encontrándose sintomatología variada como disartria, nistagmos, titubación cefálica, deterioro cognitivo, y disgeusia (66, 109, 175).

De los casos reportados casi la mitad de estos tienen asociación paraneoplásica, reportándose cinco pacientes con linfoma, uno con leucemia linfocítica aguda, uno con seminoma testicular, y uno con adenocarcinoma prostático (175). Además, se ha descrito expresión aberrante del receptor en cáncer de mama; por lo que el tamizaje por neoplasias en estos pacientes debe ser amplia. También se han descrito comorbilidades médicas como Sjögren, hipotiroidismo, anemia perniciosa, y esclerosis múltiple (66, 89, 175). Las subclases de IgG en los pocos casos reportados incluyen IgGs1, IgG3, e IgG4 (175).

Una tercera parte de estos pacientes presentó pleocitosis linfocitaria en el LCR, así como bandas oligoclonales en los dos pacientes con coexistencia de esclerosis múltiple. Igualmente, una tercera parte de los casos presentaron anormalidades en la resonancia magnética: hiperintensidades T2/FLAIR en el cerebelo, o atrofia cerebelosa.

Independientemente de la etiología, el tratamiento temprano es crucial, ya que se ha evidenciado que la exposición crónica a estos anticuerpos puede inducir degeneración de las células de Purkinje resultando en una atrofia cerebelosa irreversible, como observado en pacientes post-mortem con resonancias magnéticas iniciales normales (109, 175). También se ha demostrado una mejor respuesta con estabilización o mejoría en pacientes con inicio de terapia en los primeros meses del cuadro clínico, mientras que en aquellos en que se inició luego de periodos mayores a los 12 meses no muestran mejoría clínica. Por lo que se considera que inmunoterapia temprana y efectiva es esencial para prevenir este daño irreversible a las células de Purkinje. Muchos de los casos ameritaron uso de segunda línea de inmunoterapia con Rituximab y/o Ciclofosfamida.

2.6.9 Encefalitis Anti Receptor Metabotrópico de Glutamato 5

Esta es una entidad muy rara, con solo 11 casos reportados, con una edad promedio de afectación de 29 años, con predominio discreto en hombres de 1.5:1. El receptor mGluR5 tiene una alta expresión en a nivel de hipocampo, por lo que el cuadro clínico se caracteriza por presentar sintomatología psiquiátrica, con confusión, alteraciones en la memoria y la cognición (44, 66, 114, 176). Además, mioclonías, y crisis convulsivas (109, 177).

Se ha descrito una importante asociación a neoplasia en este síndrome, de hasta 60% de los casos, específicamente con linfoma Hodgkin. En estos pacientes se evidenciaban los criterios diagnósticos para encefalitis límbica paraneoplásica: inicio subagudo de crisis convulsivas, afección de la memoria operacional, confusión, y sintomatología psiquiátrica; con evidencia radiológica o patológica de afección del sistema límbico; y demostración de cáncer en un periodo de 5 años desde el diagnóstico de encefalitis o la presencia de un anticuerpo paraneoplásico bien caracterizado (109, 176-179).

Algunos de estos casos paraneoplásicos se ajustan a la descripción del Síndrome de Ofelia, que es un cuadro de encefalitis límbica paraneoplásica asociado a presencia de Linfoma Hodgkin, el cual se considera raro, ya que la asociación de encefalitis límbica paraneoplásica está bien establecida, pero con otros tipos de tumores (109, 176, 178-180). El nombre Ofelia en este síndrome, es usado como epónimo reminiscente del personaje de la obra Hamlet, de Shakespeare, descrito por el Dr. Carr en 1982, quien suponía anticuerpos neuronales (*moléculas circulantes similares a neurotransmisores*) mediaban el cuadro, esto al menos 4 años antes de que se hiciera la primera asociación de anticuerpos con encefalitis límbica (109, 176, 178, 179).

Al revisar los estudios paraclínicos se observó líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfocitaria, y resonancia magnética cerebral anormal en casi todos los casos con afección clara de estructuras del lóbulo límbico (109, 177, 178).

La respuesta terapéutica es similar en casos con y sin neoplasia de fondo, respondiendo a inmunoterapia. Y es claro que los pacientes con que presentaban un linfoma y fueron tratados tuvieron resolución de la encefalitis (113, 176, 178, 180).

2.6.10 Encefalitis Anti Neurexina-3a

La encefalitis anti neurexina-3a es un cuadro raro, con pocos casos descritos, solo 6 reportados en un centro de referencia (IDIBAPS) en 10 años de estudio. Con una edad promedio de 44 años (rango de 23-50), siendo 4 de los 5 casos mujeres (115). Ninguno de estos con asociación a tumor (56).

Los pacientes con esta entidad muestran un fenotipo similar a la encefalitis anti NMDAR, con un pródromo infeccioso gastrointestinal con cefalea y fiebre, seguido de disfunción cognitiva, crisis convulsivas, disminución de la conciencia, y disquinesias orofaciales, y potencialmente un curso severo (115). Pero ausencia de sintomatología psiquiátrica, trastornos difusos del movimiento, o disautonomía (115). Esto es importante porque puede constituir un diagnóstico diferencial en una porción de aquellos casos con sospecha de encefalitis anti-NMDAR, y seronegatividad (115, 116).

Los líquidos cefalorraquídeos fueron anormales en todos los pacientes, mostrando pleocitosis linfocitaria, pero estudios de resonancia magnética cerebral con hallazgos normales (115, 116).

La respuesta terapéutica fue buena en cuatro de los pacientes; uno de estos ameritando segunda línea de inmunoterapia; con recuperación parcial en tres de los pacientes, uno falleciendo por sepsis durante el periodo de recuperación, y otro por rápida y tórpida progresión (36, 115, 116).

2.6.11 Encefalitis Anti IgLON5

Este síndrome de descripción reciente se ha documentado en pocos casos, con una edad promedio de 60 años, y sin diferencias en la distribución entre sexos (123, 125, 127, 129, 181). No es completamente claro si el síndrome anti IgLON5 es una taupatía primaria que resulta en una respuesta inmune secundaria contra IgLON5 o un trastorno autoinmune primario que lleva a desarrollar fosforilación anormal de tau con depósito neuronal (124, 125, 127, 129, 181). La progresión crónica de los síntomas con poca respuesta a la inmunoterapia podría sugiere un

trastorno degenerativo, pero la presencia de anticuerpos y de un haplotipo HLA poco común sugieren autoinmunidad (36, 127, 129, 181).

El cuadro clínico de este síndrome es caracterizado por trastorno del sueño y del movimiento, disfunción de tallo, anormalidades neuropsiquiátricas, y disautonomía (124, 126-128). El síndrome inicial descrito en un centro de enfermedades del sueño en tres pacientes relataba alteración en el patrón del sueño con características de agripnia excitata (pérdida de sueño, con hiperactivación autonómica y motora), inestabilidad para la marcha, y disautonomía (36, 124, 126, 127, 129).

En los estudios polisomnográficos se observaron anormalidades de la transición de los estados del sueño (de muy anormal al inicio a normal al final del sueño); con sueño no REM indiferenciado y N2 pobremente estructurado, presentando vocalizaciones, movimientos estereotipados de las extremidades superiores y parasomnias; mientras que el sueño REM solo ocurre en forma de trastorno del sueño REM (123-129, 181). En la primera parte del sueño presentan apneas, y estridor, pero sin mejoría con el uso de CPAP (127, 129, 181).

Además del trastorno del sueño, otros síntomas asociados son inestabilidad para la marcha, caídas frecuentes, parálisis supranuclear de la mirada, disfagia, disartria, disautonomía, corea, y deterioro cognitivo (125, 127, 181). Síntomas que pueden evolucionar durante años, y al ser valorados en conjunto con los trastornos del sueño llevan a considerar diagnósticos como parálisis supranuclear progresiva o atrofia multisistémica (106, 126, 129). Pueden surgir complicaciones severas como distrés respiratorio agudo que amerite cuidados intensivos, o disautonomía con potencial riesgo de muerte súbita (124, 129).

Los estudios de LCR mostraron ocasionalmente discreta elevación de proteínas, pero no así pleocitosis linfocitaria. La resonancia magnética cerebral mostró anormalidades inespecíficas únicamente en la mitad de los casos, con algunos cambios de leucoaraiosis, atrofia cerebral leve-moderada y cerebelosa (36, 73, 124).

La respuesta a inmunoterapia se ha documentado en algunos casos donde se inició tempranamente y con pacientes más jóvenes, aunque no es claro si en realidad podría reflejar el

curso natural de la enfermedad, asociando entonces una alta mortalidad, más de la mitad de los pacientes (73, 124-126, 128).

2.6.12 Encefalitis Anti Receptor de Glicina

Los anticuerpos reportados, del subtipo IgG1, van dirigidos a la subunidad $\alpha 1$ del receptor, con manifestaciones clínicas variadas (39, 74). Dentro de los pacientes captados con estos anticuerpos se denota una edad promedio de 50 años, con una distribución similar entre ambos sexos. La presentación de los cuadros usualmente reportada como subaguda, aguda, o subaguda con una exacerbación aguda; y menos del 20% descritos como de presentación insidiosa (110-112, 182).

En el primer caso identificado se describía un paciente de 54 años con movimientos bruscos que ocurrían espontáneamente o precipitados por estímulos auditivos o sensitivos, caracterizados por abducción y flexión de brazos, y extensión de tronco y piernas. Además, presentaba síntomas de disfunción del tallo cerebral e hiperekplexia, mejorando luego de inmunoterapia (112). Estudios subsecuentes mostraron que estos anticuerpos mostraban preferencialmente síndrome de PERM (Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías), pero también síndrome del hombre rígido, crisis convulsivas, disautonomía, opistótonus, respuesta exagerada de sobresalto, hipersomnias, encefalitis límbica, encefalitis del tallo cerebral, ataxia, y prurito (110-112).

En la mayor serie de casos (45 pacientes) se reportaron anomalías en la resonancia magnética cerebral en únicamente 10 pacientes, con lesiones inespecíficas de sustancia blanca, atrofia, inflamación del lóbulo temporal; y en 5 casos lesiones en médula espinal (110). El EEG fue normal en la mayoría, pero si se documentaron casos con actividad lenta, y otros con actividad focal epileptógena (110). El LCR fue anormal en casi la mitad de los pacientes mostrando pleocitosis linfocitaria y elevación de proteínas (110).

Se ha documentado muy baja frecuencia de tumores, reportándose en una de las series 3 casos de timomas, 1 de linfoma, y 1 caso de cáncer de mama metastásico. La sensibilidad para

documentar estos anticuerpos es similar para LCR y suero. En los casos de PERM tienden a documentarse anticuerpos en LCR en la mayoría de pacientes. También se han reportado casos de coexistencia de anticuerpos con GAD, VGKC, y NMDA (110), y presencia de anticuerpos GlyR en trastornos no relacionados como neuritis óptica o esclerosis múltiple (60, 110-112).

La mayoría de pacientes reportados en estas series de casos respondieron a inmunoterapia, aunque fallecieron 4 durante la fase aguda de la enfermedad, y hubo recaída en 5 pacientes en un periodo de 3 años (2, 110).

2.6.13 Encefalitis Anti DPPX

La encefalitis con anticuerpos DPPX se describe inicialmente en el 2013; con series de casos posteriores se han sumado un total de aproximadamente 30 pacientes, hombres en su mayoría con una relación 2.3:1, y una edad promedio de 52 años (56). La presentación clínica inicial de la entidad está representada por una tríada de síntomas característica: síntomas gastrointestinales con pérdida de peso, disfunción cognitiva/mental, e hiperexcitabilidad del sistema nervioso central.

Por lo general el cuadro clínico de la inmunidad por anticuerpos DPPX inicia con un periodo de varias semanas a incluso meses de disautonomía manifestada en el sistema entérico tempranamente como diarrea y en algunos casos gastroparesia, que se acompaña por pérdida de peso; posteriormente la disautonomía también puede llevar a trastornos del ritmo (120, 121). Luego de este periodo, hay manifestaciones típicas de encefalitis al ocurrir encefalopatía con disfunción cognitiva; y característicamente el acompañamiento de síntomas de hiperexcitabilidad.

El cuadro encefalomielítico puede tener presencia de síntomas corticales, de tallo, y cerebeloso, y mielopatía. Esto implica gran variedad de síntomas asociados inespecíficos, ya que son compartidos por otras encefalitis dentro del espectro autoinmune. Descritos en este espectro están trastornos del sueño como insomnio, movimientos de las extremidades, y interrupción del sueño REM.

La hiperexcitabilidad es un hallazgo más sugerente de esta entidad; la cual se manifiesta en el sistema nervioso central por hiperekplexia, mioclonías, sobresalto, rigidez, tremor, y crisis convulsivas (117, 119-121). En algunos casos también se puede observar pacientes con sintomatología que puede asemejar un síndrome de PERM (encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías), que es un cuadro que se asocia a autoinmunidad contra sinapsis GABAérgicas como en el caso de los anticuerpos contra GAD65, GlyR, y Anfifisina (120, 121, 135).

Aunque inicialmente no se establecía una asociación con neoplasias, en publicaciones posteriores si se reporta la documentación de tumores en estos pacientes: un par de casos de neoplasia por células B y un linfoma del manto (117, 120, 121, 135).

En la resonancia magnética los hallazgos de los pacientes son variados, siendo lo más común un estudio normal, seguido de cambios inespecíficos no relacionados a encefalitis como hiperintensidades FLAIR/T2 en la sustancia blanca, y atrofia hipocampal (120, 121, 135). En el electroencefalograma la mayoría de casos presentaron estudios normales, y algunos, enlentecimiento difuso, y descargas paroxísticas (120, 121, 135). El líquido cefalorraquídeo, aunque muchas veces normal, presentó frecuentemente pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia (120, 121, 135).

La mayoría de pacientes ameritaron una segunda línea de terapia, siendo el más utilizado Rituximab, congruente con los reportes de una mejor respuesta con este medicamento en entidades mediadas por anticuerpos IgG4 (117, 120, 121, 135). Los resultados fueron variados: con remisión completa, parcial, leve, sin respuesta en proporciones similares (120, 121, 135). Es importante denotar que al igual que en otros cuadros de encefalitis autoinmune, la respuesta a la inmunoterapia fue mejor en los casos donde se inició de manera temprana (117, 119-121).

A continuación, se denota una tabla resumen con los síndromes clínicos de las principales encefalitis autoinmunes según su anticuerpo, incluyendo la sintomatología principal, la presencia de tumor, anormalidades de la RMN, y efectos in vitro de los anticuerpos.

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas de las encefalitis autoinmunes

Anticuerpo (No. de Pts)	Edad; M:F	Principales características clínicas	Síndrome principal	RMN	Neoplasia Frecuencia	Subclase IgG	Efectos In Vitro de los anticuerpos
NMDAR (>1600)	21 años; 1:4	Niños: convulsiones, disquinesias. Adultos: cambios conductuales, síntomas psiquiátricos	Encefalitis NMDAR	Normal en 70%	22% (Teratoma 58% mujeres)	IgG1	Internalización de NMDAR,
AMPA (80)	56 años; 1:2.3	Confusión, alt. de memoria; y raramente síntomas psiquiátricos	Encefalitis límbica	Anormal en 67%	SCLC, timoma, cáncer de mama 56%	IgG1	Internalización de AMPAR
GABABR (80)	61 años; 1.5:1	Convulsiones, afección de memoria, confusión	Encefalitis límbica, convulsiones	Anormal en 45%	SCLC 50%	IgG1	Bloqueo de efecto agonista de baclofeno en B1 de GABABR
GABAAR (70)	40 años; 1:1	Convulsiones, confusión, cambios conductuales	Encefalitis, status epiléptico frecuente	Anormal en 70%	Timoma (27%)	IgG1	Reducción selectiva de GABAAR en las sinapsis
LG11 (400)	64 años; 2:1;	Alt. de memoria, crisis distónicas faciobraquiales, hiponatremia	Encefalitis límbica	Anormal en 83%	Timoma 7%	IgG4	Inhibición de interacción LG11-ADAM22 y ADAM23, ↓ de AMPAR postsináptico
Caspr2 (120)	66 años; 9:1	Alt. de memoria, insomnio, disautonomía, distaxia, hiperexcitabilidad nerviosa periférica, dolor neuropático	Encefalitis límbica	Anormal en 67%	Varía con el síndrome <5%	IgG4	Disrupción de corrientes de potasio
GlyR (187)	34 años;	PERM, epilepsia, Ataxia cerebelosa, encefalitis, trastorno de movimiento	PERM, epilepsia	Normal en 70%	Varía con el síndrome 11-13%	IgG1	Disfunción de GlyR α 1 llevando a hiperexcitabilidad neuronal
mGluR5 (11)	29 años; 1.5:1	Confusión, síntomas psiquiátricos	Encefalitis Síndrome de Ofelia	Normal 5/11 pts	Linfoma Hodgkin (6 de 11 pts)	IgG1	Disminución de los mGluR5 superficiales
D2R (25)	6 años; 1:1	Parkinsonismo, distonía, síntomas psiquiátricos	Encefalitis de ganglios basales	Anormal en 50%	No asociado a cáncer	No claro	Internalización y disminución en densidad de los receptores D2R
DPPX (45)	52 años; 2.3:1	Confusión, diarrea, pérdida de peso	Encefalitis, mioclonías, tremor, hiperekplexia	Normal o inespecífica en 100%	Neoplasias de células B <10%	IgG4	Disminución en densidad del DPPX superficial y de Kv4.2
Neurexina-3a (6)	44 años; 2:4	Confusión, convulsiones	Encefalitis	Normal en 4 de 6 pacientes	No asociado a cáncer	No es claro	Disminución en densidad de la neurexina-3a y de sinapsis en neuronas en desarrollo
IgLON5 (51)	62 años; 1:1	Trastornos del sueño, disfunción del tallo, sx neuropsiquiátricos, disautonomía	Trastorno del sueño, disfunción bulbar, hiperexcitabilidad	Normal en 100%	No asociado a cáncer	IgG4	Internalización de los IgLON5

Adaptado de *Antibody-Mediated Encephalitis* (Dalmau, J. 2018) (56), y modificado con revisión actualizada de la literatura (110-112, 124-128, 140, 181-185).

2.7 DIAGNÓSTICO DE LAS ENCEFALITIS AUTOINMUNES

2.7.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Encefalitis es un término que denota inflamación del parénquima asociada a disfunción neurológica con encefalopatía, generalmente de rápida progresión (2, 3, 6, 56). El “gold standard” para el diagnóstico de esta entidad es el estudio histológico del tejido cerebral, sin embargo, se realiza en muy raras ocasiones en pacientes vivos por el significativo potencial de morbilidad que acarrea una intervención neuroquirúrgica de este tipo (6).

Esto ha llevado a que se defina encefalitis en base de estudios clínicos, de laboratorio, electroencefalográficos, y por neuroimágenes (2, 6, 56). Sin embargo, mediante estos abordajes la etiología de las encefalitis se llega a reconocer en menos del 50% de los casos (6, 10, 56, 186). Ante estos hallazgos surgió la necesidad de estandarizar definiciones y abordajes diagnósticos, y es entonces que el Consorcio Internacional de Encefalitis, integrado por expertos de los diferentes continentes, emite un documento en el 2013 con las propuestas sobre las definiciones, algoritmos diagnósticos, y las prioridades en el manejo de encefalitis (6).

De la misma manera, una guía de criterios diagnósticos, así como del abordaje y manejo de las encefalitis autoinmunes se emitió en abril del 2016, como un consenso de expertos en el tema, que se exponen a continuación (1).

2.7.1.1 Criterios diagnósticos de encefalitis y encefalopatía de presunta etiología infecciosa o autoinmune (6)

Criterio mayor (Requerido):

- a. Presencia de alteración del estado mental que dure más de 24 horas sin una causa alternativa identificada.

Criterios menores (Se requieren: 2 para diagnóstico Posible; 3 para Probable o Confirmado):

- a. Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) documentada en las 72 horas previas o posteriores a la presentación inicial del cuadro.
- b. Crisis convulsivas de novo.

- c. Síntomas y signos neurológicos focales de novo.
- d. Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.
- e. Anormalidades recientes en los estudios de neuroimágenes sugestivas de encefalitis.
- f. Anormalidades en el EEG consistentes con encefalitis sin ser atribuibles a otra causa.

La confirmación de encefalitis amerita uno de los siguientes:

- a. Confirmación histológica en tejido cerebral.
- b. Evidencia de un patógeno asociado con encefalitis por medio serológico, microbiológico, o patológico.
- c. Evidencia por laboratorio de una condición autoinmune ligada a encefalitis.

2.7.1.2 Criterios diagnósticos de Encefalitis Autoinmune Posible (1)

Debe cumplir los siguientes 3 criterios:

1. Inicio subagudo (progresión rápida de menos de 3 meses) de: déficits en la memoria operacional (memoria de corto plazo), alteración del estado mental, o síntomas psiquiátricos.
2. Al menos unos de los siguientes criterios:
 - a. Nuevos hallazgos focales de afección del sistema nervioso central.
 - b. Crisis convulsivas no explicadas por un trastorno epiléptico previamente conocido.
 - c. Pleocitosis de líquido cefalorraquídeo.
 - d. RMN sugestiva de encefalitis.
3. Exclusión razonable de causas alternativas.

2.7.1.3 Criterios diagnósticos de Encefalitis Límbica (1)

Debe cumplir los siguientes 4 criterios:

1. Inicio rápido de progresión menor a 3 meses de alteración de déficit de memoria operacional, crisis convulsivas, o síntomas psiquiátricos sugestivos de afección del Sistema límbico.
2. Anormalidades cerebrales bilaterales en la RMN en T2 y FLAIR restringida a lóbulos temporales mesiales.
3. Al menos uno de los siguientes criterios:
 - a. Pleocitosis de líquido cefalorraquídeo.
 - b. Electroencefalograma con actividad de onda lenta o epiléptica que afecte lóbulos temporales.
4. Exclusión razonable de causas alternativas.

2.7.1.4 Criterios diagnósticos de Encefalitis Anti Receptor de NMDA Probable (1)

Debe cumplir los siguientes 3 criterios:

1. Inicio rápido (menor a 3 meses) de al menos 4 de los siguientes grupos principales de síntomas:
 - a. Disfunción cognitiva o conducta anormal.
 - b. Disfunción del habla (habla presurizada, reducción verbal, mutismo).
 - c. Crisis convulsivas.
 - d. trastorno del movimiento: disquinesias, rigidez, posturas anormales.
 - e. Disminución del nivel de conciencia.
 - f. Disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los siguientes estudios:
 - a. EEG anormal (actividad desorganizada, actividad local o difusa, actividad epiléptica, o extreme delta brush).
 - b. LCR con pleocitosis o Bandas oligoclonales.
 - c. Exclusión razonable de otros trastornos.
3. El diagnóstico puede ser hecho en la presencia de 3 de los grupos de síntomas acompañados de un teratoma

2.7.1.5 Criterios diagnósticos de Encefalitis Anti Receptor de NMDA definitiva (1)

1. Diagnóstico puede ser hecho en presencia de uno o más de los 6 grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA, luego de excluir otros trastornos.

2.7.1.6 Criterios diagnósticos de Encefalitis Autoinmune Probable Negativa por Anticuerpos (1)

Se puede realizar el diagnóstico cuando se cumplen los siguientes 4 criterios:

1. Progresión rápida (menos de 3 meses) de déficit de memoria operacional, alteración del estado mental, o síntomas psiquiátricos.
2. Exclusión de síndromes de encefalitis autoinmune bien establecidas.
3. Ausencia de anticuerpos bien caracterizados en suero y LCR, y al menos 2 de los siguientes criterios:
 - a. Anormalidades en la RMN cerebral sugestivos de encefalitis autoinmune.

- b. Pleocitosis de LCR, elevación específica de bandas oligoclonales en LCR, o elevación de índices de IgG en LCR, o ambos.
 - c. Biopsia cerebral mostrando infiltrados inflamatorios y excluyendo otros trastornos.
- 4. Exclusión razonable de otras causas alternativas

2.7.2 CONSIDERACIONES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El análisis del líquido cefalorraquídeo tiene un importante papel en el diagnóstico de las encefalitis, y no es la excepción en las de tipo autoinmune (131, 143, 187, 188). Ante el proceso inflamatorio activo en el parénquima encefálico, se puede esperar un LCR con pleocitosis (143). La ausencia de pleocitosis, sin embargo, no excluye el diagnóstico de encefalitis; y en el caso de encefalitis autoinmune es frecuente encontrar un conteo leucocitario normal (131, 143, 144, 188).

Cuando presente, la pleocitosis en la encefalitis autoinmune es de predominio linfocitario, y por lo general cuando existe pleocitosis esta es de rango leve a moderado (143). Concomitante a la pleocitosis también puede existir elevación de proteínas en el LCR; aunque también puede existir hiperproteínorraquia en ausencia de pleocitosis (143). Con el tiempo el conteo leucocitario tiende a normalizarse, y es posible encontrar síntesis intratecal de bandas oligoclonales, razón por la cual se debe considerar incluirla en los estudios diagnósticos cuando existe la sospecha de encefalitis autoinmune (1, 131, 143-146).

Además, de la potencial presencia de pleocitosis, hiperproteínorraquia, y bandas oligoclonales en LCR en la encefalitis autoinmune, la mayoría de los pacientes pueden presentar síntesis intratecal de anticuerpos de la superficie neuronal como serían anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-LGI1, anti-Caspr2, Anti-receptor GABA-A y GABA-B, anti-DPPX, Anti-IgLON5, entre otros (143, 145, 188, 189).

Dado todos estos hallazgos en el LCR, se comprende entonces la gran importancia que tiene el estudio del LCR, y como este es parte esencial del diagnóstico de las encefalitis autoinmunes (143).

2.7.3 CONSIDERACIONES DE LAS NEUROIMÁGENES

Las neuroimágenes tienen un papel muy importante en la evaluación de pacientes con sospecha de encefalitis, ya que pueden apoyar el diagnóstico de una etiología específica o identificar condiciones simuladoras de la entidad (6).

El papel de la tomografía cerebral en las encefalitis autoinmunes es únicamente como herramienta para verificar la seguridad de una punción lumbar en el abordaje inicial. El estudio por resonancia magnética es la modalidad de escogencia en estos pacientes, esto por su superioridad para identificar anomalías en el SNC frente a la tomografía computarizada (6, 190).

Los patrones de anomalía encontrados en la resonancia magnética pueden sugerir la presencia de patógenos o entidades causantes, como en el caso de la afección hacia los polos temporales en virus del herpes, o temporal medial en encefalitis límbica (58). Las secuencias de RMN que se incluyen normalmente para el estudio de encefalitis son T1W, que permite definir anomalías estructurales, T2W y FLAIR que permiten identificar áreas de edema o inflamación, SWI para la identificación de áreas de hemorragia; y T1 post-gadolinio permite observar regiones donde hay disrupción de la barrera hematoencefálica, como puede ocurrir en la inflamación aguda (147, 148).

El estudio PET es más sensible que la RMN para documentar cambios sugestivos de encefalitis; en algunos pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos contra canales iónicos se puede observar metabolismo disminuido en regiones no inflamadas, además de aumento de metabolismo en regiones inflamadas. La frecuencia de anomalías metabólicas es mayor que la de los estudios diagnósticos incluidos en los criterios diagnósticos (155, 156, 191), por lo que se estima que el FDG -PET/CT puede representar un biomarcador temprano y sensible para encefalitis autoinmune, y se podría agregar como parte de los criterios diagnósticos complementarios a los propuestos actualmente (45, 147, 148, 150).

2.7.4 CONSIDERACIONES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma en las encefalitis puede en muchos casos presentarse como un estudio normal, principalmente en entidades autoinmunes, pero hay anormalidades inespecíficas que pueden también apoyar el diagnóstico, como en el caso de enlentecimiento difuso o focal, los complejos paroxísticos hacia la región de lóbulos temporales; y otros que pueden sugerir otras patologías como lo son los patrones de encefalopatía metabólica por trastornos renales o hepáticos, o incluso estatus epiléptico no convulsivo (156, 191, 192).

Un hallazgo característico, pero poco frecuente en el subtipo asociado a anticuerpos contra el receptor de NMDA es el *extreme delta brush*; también se ha encontrado patrón FIRDA en algunos pacientes, el cual generalmente se ha asociado a encefalopatías metabólicas (156). También se ha observado la presencia de cambios electroencefalográficos de estatus epiléptico no convulsivo, hallazgo que es muy raro en encefalitis autoinmunes seronegativas (156, 191).

En los casos más severos de encefalitis autoinmune se puede encontrar status epiléptico, el cual se define como crisis convulsivas recurrentes o persistentes por fallo en los mecanismos de terminación de la crisis (193) luego de una duración de 5 minutos o más en crisis generalizadas y con consecuencias severas si se prolonga por más de 30 minutos; mientras que para los estatus focales la definición es una duración de 10 minutos o más y se estima que consecuencias a largo plazo pueden aparecer luego de prolongarse la crisis más de 60 minutos (194-196). El status epiléptico refractario se refiere a aquel cuadro donde las crisis convulsivas persisten a pesar de la medicación de la primera línea (Benzodiazepina IV) y segunda línea (anticonvulsivante IV). El estatus epiléptico super refractario es el término con el que se le refiere a los cuadros donde el estatus epiléptico persiste por más de 24 horas a pesar de tratamiento con anestésicos IV, recurriendo al discontinuar el anestésico (58, 195-197). Tanto el estatus refractario como el superrefractario son entidades que se asocian a alta mortalidad y morbilidad, por lo que se justifica el uso de infusiones continuas de medicamentos sedativos como midazolam, pentobarbital, o propofol; esto a pesar de los riesgos y consecuencias de utilizarlos. Para guiar el manejo de estos pacientes es crucial el uso de monitoreo EEG continuo, permitiendo entonces

realizar ajustes en la medicación, detectar recaídas, e incluso reconsiderar el diagnóstico (172, 198).

Por su parte, el estatus epiléptico refractario de novo (NORSE, new-onset refractory status epilepticus) es una entidad caracterizada por presentar periodos prolongados de crisis convulsivas refractarias sin una causa identificable, en un paciente conocido previamente sano, que acarrea una alta mortalidad y morbilidad; La importancia de esta es que algunos estudios sugieren que la mayoría de los casos se deben a encefalitis autoinmune, razón por la que se ha propuesto considerar el inicio empírico de inmunoterapia en estos pacientes (194, 199).

En la literatura se observa que los subtipos de encefalitis más propensos a presentar status convulsivo son anti-GABAAR (40%), anti-GABA_BR (20%), anti-mGluR5 (20%), y en menor porcentaje anti-LGI1, y anti-NMDAR (191).

2.7.5 BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS

El tamizaje por anticuerpos de superficie neuronal es un test de apoyo en la confirmación de un trastorno inmunomediado, como es el caso de las encefalitis autoinmunes. Como se ha mencionado previamente, los distintos anticuerpos pueden asociar un cuadro sindrómico característico, el cual puede ser relevante clínicamente para dirigir la búsqueda de estos (3, 133, 144-146).

Con el fin de agilizar procesos, en los casos donde se sospecha encefalitis, es importante guardar LCR cuando se realiza la primera punción lumbar, ya que luego de procesar las muestras para celularidad, bioquímica, y serologías, si existe algún grado de sospecha clínica de autoinmunidad, se ha descartado una etiología infecciosa con pruebas moleculares, y la causa entonces no está esclarecida, se puede utilizar la muestra de LCR para iniciar el estudio por anticuerpos de superficie neuronal sin necesidad de realizar una nueva punción lumbar (143). Siempre considerando la posibilidad de que un proceso inmunomediado puede existir de manera concomitante a una etiología infecciosa, o que un cuadro infeccioso sea detonante de este (143).

Cuatro diferentes técnicas se utilizan para detectar anticuerpos contra antígenos de la superficie celular: Ensayo celular con células HEK293; Ensayo tisular en tejido cerebral de roedores usando inmunohistoquímica indirecta; Ensayo tisular en tejido cerebral de roedores usando inmunofluorescencia indirecta; y cultivo de neuronas hipocámpales disociadas de rata (3, 55, 56, 144, 145, 200, 201). Los ensayos celulares son altamente sensibles, y las señales marcadas son diagnósticas de antígenos específicos (1, 3, 145). El ensayo tisular provee un excelente tamizaje de abordaje ya que puede detectar la gran mayoría de anticuerpos conocidos y revelar nuevos anticuerpos. La tinción de cultivos celulares neuronales vivos se realiza principalmente en laboratorios de investigación, siendo de ayuda cuando los resultados de ensayos celulares y tisulares son contradictorios, confirmando la presencia de anticuerpos contra antígenos de la superficie celular (55, 56).

La sensibilidad de los estudios por anticuerpos de las encefalitis autoinmunes es variable, pero es mayor cuando el tamizaje por anticuerpos se realiza de manera exhaustiva utilizando métodos combinados como sería inmunohistoquímica con tejido cerebral con confirmación con ensayos celulares. En estudios menos comprensivos pueden resultar en una menor especificidad de los hallazgos, y un mayor número falsos negativos (143, 144, 202). Para mejorar la sensibilidad es importante también considerar extender el tamizaje al mayor número posible de anticuerpos, ya que existe la posibilidad de traslape de síndromes con respuestas inmunes independientes. Incluso es recomendable que en caso de que los estudios sean negativos y persista la sospecha clínica de un trastorno autoinmune se considere enviar las muestras a un Laboratorio de Investigación; dado que se han estado documentando casi un nuevo tipo de anticuerpos cada año desde el descubrimiento de la encefalitis anti NMDAR, y estas muestras en un Laboratorio de investigación pueden permitir en un futuro caracterizar un nuevo anticuerpo (56, 62, 143, 201).

De la misma manera, para mejorar el rendimiento de estos estudios de detección de anticuerpos contra receptores de la superficie celular neuronal, se deben estudiar siempre muestras de suero y líquido cefalorraquídeo (56, 143, 203). Esto porque existen varios escenarios: en síndromes específicos los anticuerpos neuronales podrían encontrarse únicamente en el LCR, este es el caso para 13% de los pacientes con anticuerpos anti NMDAR; en

otras ocasiones raras, puede que solo sean detectables en el suero, como puede ocurrir en algunos casos con anticuerpos anti LGI1 (143); también puede ocurrir que pacientes tengan un espectro de anticuerpos diferente en el LCR y en el suero, por ejemplo, anti NMDAR en ambos, y únicamente anti AMPAR en el suero, en ese caso el anticuerpo en el LCR determina el fenotipo clínico (143). Si el suero es positivo pero el LCR es negativo o el cuadro clínico no calza con el anticuerpo identificado, las posibilidades de un falso positivo se deberían considerar, incluso se debe plantear repetir el estudio o una prueba confirmatoria como inmunohistoquímica cerebral o cultivos neuronales. Si se utilizara únicamente muestra sérica para el estudio de anticuerpos existe un riesgo de reactividad subyacente y consecuentemente falsos positivos, por lo que no se recomienda examinarlos sin muestra de LCR. (56, 143, 204).

Una consideración importante es que los estudios negativos no descartan trastornos inmunomediados, y pueden representar el resultado de no analizar muestras de tanto LCR como suero, o de utilizar un único método diagnóstico. Además, existe el concepto de encefalitis autoinmune seronegativa, que se maneja de la misma manera que aquellas encefalitis autoinmunes con presencia de anticuerpos de la superficie celular. Existen también señales inespecíficas en un segundo plano que podrían causar falsos positivos; como es el caso del uso de esteroides que interfieren con el estudio diagnóstico. Por esta razón se debe considerar siempre el cuadro clínico y demás hallazgos paraclínicos (143).

En las encefalitis anti-NMDAR se ha demostrado que los títulos de los anticuerpos tanto en LCR como en suero son mayores en pacientes con presencia de teratoma, y en pacientes con mal resultado funcional (mRS mayor a 2) (202). Además, con respecto a pacientes que presentan recaídas se ha observado de la misma manera un mayor título de anticuerpos, aunque la correlación es mayor en LCR que en el suero (202).

Además, existe la posibilidad de que trastornos desmielinizantes se traslapen con encefalitis anti receptor de NMDA. Aproximadamente 4% de los pacientes con encefalitis anti receptor de NMDA desarrollan dos síndromes diferentes que pueden ocurrir separadamente o de manera simultánea, y cada síndrome está relacionado con un mecanismo patogénico distinto (143, 144). En la práctica los médicos deben reconocer que una enfermedad desmielinizante puede

presentarse como una encefalitis autoinmune, y que características atípicas o pacientes con encefalitis anti-receptor de NMDA con características atípicas debería levantar sospecha de trastornos coexistentes. Estas situaciones clínicas implican que se debe considerar estudiar por anticuerpos AQP4 y MOG en el suero, y anticuerpos anti NMDAR en suero y LCR (143, 145).

Recientemente se han identificado anticuerpos séricos anti-NMDAR de las subclases IgA e IgM en pacientes con esquizofrenia, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, depresión, Parkinson, e individuos sanos, no así en el LCR (143). Es importante entonces que se considere el cuadro clínico del paciente y se oriente la búsqueda de los anticuerpos en pacientes con una sospecha real.

En nuestro país para el procesamiento de anticuerpos se ha contado con la valiosa ayuda del laboratorio de Neuroinmunología IDIBAPS, en Barcelona, a cargo del Dr. Dalmau, donde se procesan las muestras; y en ocasiones se remiten al laboratorio de Neuroinmunología de la Universidad de Pensilvania, también a cargo del Dr. Dalmau. A partir del 2018 en el Hospital Calderón Guardia luego de los esfuerzos conjuntos del Dr. Padilla y el Dr. Navarro de Neurocríticos, así como del Dr. Retana del laboratorio de Inmunología, se ha venido realizando el estudio de anticuerpos con ensayos celulares por inmunofluorescencia indirecta, utilizando un kit para encefalitis autoinmunes que incluye anticuerpos contra NMDAR, AMPAR, LGI1, Caspr2, GABA(B)R, y DPPX, de la compañía EUROIMMUN (205). El test está disponible para pacientes de este hospital, así como para casos referidos y comentados de otros centros hospitalarios a nivel nacional.

2.7.6 ENCEFALITIS AUTOINMUNES SERONEGATIVAS

En algunos pacientes a pesar de presentar un cuadro de progresión rápido (menos de 3 meses) de afección de la memoria operacional, alteración del estado mental, con síntomas psiquiátricos, hallazgos anormales en la RMN, y pleocitosis o bandas oligoclonales en el LCR, no se llega a determinar un anticuerpo de la superficie celular (201, 206). Esto puede estar en relación a falsos negativos, bajo título de anticuerpos, o incluso la posibilidad de un anticuerpo no tipificado aún (1).

Este es el caso para el 7% de los pacientes con encefalitis límbica (206), donde la recomendación es un régimen de inmunoterapia agresivo, incluso en aquellos sin autoanticuerpos documentados, esto con el fin de mejorar el pronóstico (14, 62, 207); sin embargo, en una serie de casos donde los pacientes presentaron un cuadro de curso leve se dificultó la decisión de inmunoterapia, girando entonces algunas recomendaciones (208). Una de ellas es con respecto al cuadro clínico, antes de iniciar la inmunoterapia, el cuadro debería indicar una dinámica negativa como sería el caso de aumento en la frecuencia o severidad de las crisis, cambios en la resonancia magnética, neuropsicología o conducta, o de los marcadores del LCR; siendo este punto importante en formas leves de encefalitis autoinmune probable seronegativa (208). Un segundo punto es el de evaluar los efectos posibles de los anticonvulsivantes y la inmunoterapia por separado; en un caso leve se debería iniciar primero el tratamiento anticonvulsivante y luego inmunoterapia en caso de observar exacerbación de las crisis, deterioro cognitivo o anímico, o si hay cambios en la RMN, o en la valoración conductual luego de seguimiento a los 3 meses (208). Y tercero es que los pacientes deberían continuar seguimiento sistemático dado el constante descubrimiento de nuevos autoanticuerpos (7, 206).

La respuesta a la inmunoterapia en este grupo de pacientes es de aproximadamente 50%, que valida la teoría de mediación por anticuerpos. Además, se han documentado tumores hasta en 42% de los casos, lo cual reitera la importancia de realizar un tamizaje compresivo por neoplasias ocultas.

2.8 MANEJO DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE

El manejo de las encefalitis autoinmunes inicia con la sospecha clínica: un cuadro típico es aquel con una presentación subaguda de disminución progresiva del nivel de conciencia, frecuentemente con fluctuaciones, y alteración cognitiva; con afección de la memoria operacional en la fase temprana, y posible progresión a coma, además de sintomatología psiquiátrica, crisis convulsivas, y trastornos del movimiento (3, 10, 145, 146, 151, 204).

Estas encefalitis autoinmunes pueden ser indistinguibles entre ellas o de las encefalitis virales, pero hay algunas características que pueden dar pistas a ciertas etiologías, como por ejemplo la sintomatología psiquiátrica temprana que es más frecuente en pacientes con encefalitis anti-NMDA, anti-AMPA, y anti-GABA-B-R, especialmente en adultos jóvenes y la población pediátrica; Movimientos anormales como en anti-NMDAR y anti-LGI1; y Síndrome del hombre rígido o PERM en autoinmunidad por GAD65 y GlyR. Se deben considerar diagnósticos diferenciales como el caso de ADEM, Esclerosis Múltiple, Lupus, raramente vasculitis cerebral, infecciones virales (HSV, HHV6, VZV, enterovirus, WNV, HIV, CMV, EBV), infecciones bacterianas (listeria, sífilis, Lyme, TB), e infecciones fúngicas (aspergillus, criptococcus). (3, 10, 146, 201, 209).

Es importante considerar que hay evidencia que la encefalitis por Herpes virus es un desencadenante de autoinmunidad sináptica (210-213), ocurriendo hasta en un 25% de los pacientes posterior a una encefalitis por HSV, explicando casos con síntomas neurológicos prolongados o atípicos después del control de una infección viral, o de un paciente con una recaída de su sintomatología (212, 214). Además de HSV, también HHV6 y VZV se han asociado como desencadenantes de encefalitis anti-NMDAR (118, 212, 215). En estos pacientes el resultado sin inmunoterapia puede ser malo, y la inmunoterapia agresiva es beneficiosa (212, 214).

Diferenciar verdaderas recaídas virales de casos de encefalitis autoinmune cronológicamente puede ser difícil ya que el tiempo de inicio de síntomas puede ser de 1 a varias semanas en ambos casos, pero clínicamente la tendencia en las encefalitis autoinmunes es de observar nueva sintomatología psiquiátrica, trastornos del movimiento, persistencia de crisis convulsivas, estatus refractario y superrefractario, mientras que en casos de recaída de encefalitis viral se podría observar en los estudios paraclínicos persistencia de positividad de la PCR por HSV en LCR, nuevas lesiones necróticas en RMN, y respuesta al tratamiento antiviral (118, 188, 211, 212, 214-217). Se debe diferenciar también estos casos de autoinmunidad de la coreoatetosis post-herpética que se desarrolla unas pocas semanas después de que los pacientes se han recuperado de la encefalitis (212).

La evidencia sugiere que el tratamiento pronto mejora el pronóstico, por lo que no se debe retrasar el inicio del mismo. Los algoritmos de manejo se han extrapolado de los de encefalitis anti-r-NMDA. El abordaje consiste en dos líneas de inmunoterapia, siendo la primera línea: metilprednisolona y la opción de inmunoglobulinas IV o plasmaféresis, esto además de resección de tumor, en caso de que se documente alguno. La segunda línea de terapia incluye el uso de Ciclofosfamida, Rituximab o ambos. Posteriormente, como terapia de mantenimiento se pueden dejar esteroides, Micofenolato, o Azatioprina, o bien repetir dosis de Rituximab (1).

En un estudio reciente se encontró la albúmina como un biomarcador predictor de respuesta al tratamiento; documentándose una pobre respuesta a la inmunoterapia a las 3-4 semanas en aquellos pacientes que presentaban un nivel de albúmina previo al tratamiento menor a 4g/dL, y se observó una recuperación más rápida de la independencia para las actividades básicas de la vida diaria en aquellos pacientes con rangos normales de albúmina (16).

Tabla 2. Regímenes de tratamiento

Inmunoterapia de primera línea -Metilprednisolona -Inmunoglobulina IV -Plasmaféresis/inmunoadsorción	-1 g diario por 3-5 días IV -2 g/kg por 5 días (400 mg/kg/día) -1 sesión día por medio por 5–7 ciclos
Inmunoterapia de segunda línea -Rituximab -Ciclofosfamida	-375 mg/m ² en infusión IV semanalmente por 4 semanas -750 mg/m ² mensualmente por 3–6 meses
Terapia alternativa -Tocilizumab -Interleucina-2 a dosis bajas	-4 mg/kg luego 8 mg/kg mensualmente según respuesta -1.5 millones IU/día, 4 dosis SC con intervalos de 3 semanas
Terapia de Mantenimiento Azatioprina Micofenolato	Inicialmente a 1–1.5 mg/kg/d, Objetivo: 2–3 mg/kg/d Inicialmente a 500 mg BID, Objetivo: 1000 mg BID

Adaptado de *Treatment strategies for autoimmune encephalitis*. (Shin YW et al., 2018) (172)

2.8.1 Primera línea de tratamiento

Una vez se confirma o si existe una alta sospecha del diagnóstico de encefalitis autoinmune, y no existen contraindicaciones se debe iniciar la inmunoterapia de primera línea (ver tabla 2), la cual consiste en una combinación de Metilprednisolona a una dosis de 1g IV por 3-5 días e Inmunoglobulinas (0.4 g/kg/día) IV por 5 días, o el uso de Metilprednisolona y Plasmaféresis; o bien inicialmente metilprednisolona y luego optar por IGIV o plasmaféresis (3, 10, 51, 146).

En pacientes con crisis refractarias y disautonomía severa la recomendación de expertos es el uso de plasmaféresis, aunque no hay evidencia de superioridad en ninguno de los dos abordajes (inmunoglobulinas vs plasmaféresis) (5, 14, 172, 201, 207). En caso de que se detecte un tumor, se debe iniciar el tratamiento oncológico respectivo (resección tumoral o quimioterapia), ya que al igual que en las encefalitis paraneoplásicas es fundamental para la mejoría del paciente (3, 133, 146, 201).

2.8.1.1 Corticoesteroides

Los corticoesteroides se unen a receptores de glucocorticoides intracelulares y suprimen la transcripción de múltiples genes que codifican para citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión celular, enzimas inflamatorias, receptores y proteínas (172, 218). Llevan a depleción de células T, inhibición de la diferenciación de Th1, disfunción de macrófagos, y apoptosis eosinofílica (172). En concentraciones altas pueden afectar además la síntesis de proteínas inflamatorias, y también inducen efectos postranscripcionales. Y a nivel del sistema nervioso central, también permite restaurar la integridad de la barrera Hemato encefálica y el edema cerebral (3, 146, 172, 218, 219).

Existen algunas consideraciones con respecto a su uso, una es que previo al inicio de este tratamiento se debe descartar una etiología infecciosa, diferenciación que clínicamente puede resultar difícil en la fase aguda, pero con pruebas moleculares y el diferencial leucocitario del LCR suele ser suficiente (3, 146, 172). Un diferencial improbable por su cuadro clínico y hallazgos paraclínicos es el del linfoma del SNC, donde el uso de esteroides podría enmascarar el diagnóstico; otra situación a tomar en cuenta es que, con su uso, la reducción de las células B es

menor que la de las células T al igual que en los títulos de los anticuerpos, y dado que se está tratando una patología mediada por anticuerpos se debe entonces considerar el uso de agentes inmunoterapéuticos que se dirijan a los anticuerpos y las células B (172). Además, se debe recordar que los corticoesteroides pueden potencialmente agravar síntomas psiquiátricos de las encefalitis autoinmunes como: depresión, insomnio, agitación, y psicosis. Se debe evitar su uso en pacientes con patologías como la diabetes mellitus tipo 1 y 2, y tampoco se recomienda su uso en la población pediátrica (3, 146, 172).

2.8.1.2 Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas IV son un producto sanguíneo extraído de un pool de plasma de más de 1000 donantes. Proveen anticuerpos de una gran variedad de pacientes, y se usa para proveer inmunidad pasiva a pacientes con inmunodeficiencia (172). A dosis altas (1-2g/kg) proveen un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador por diferentes mecanismos como neutralización de anticuerpos, bloqueo de receptores Fc-gamma (FcγR) y regulación al alza del FcγRIIB inhibitorio de las células inmunes, inhibición del complemento, citoquinas, y migración leucocitaria (172). Además, satura el receptor Fc neonatal (FcRn), que es un regulador homeostático del catabolismo del IgG al evitar la degradación lisosomal de IgG a través de competición, y acelera entonces su descomposición. FcRn también contribuye a la vida media de la IGIV, y su reemplazo se realiza cada 3-4 semanas (172).

Las inmunoglobulinas IV son efectivas en diferentes autoinmunidades y entidades inflamatorias, y su indicación en trastornos neurológicos incluye polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, neuropatía motora multifocal, síndrome de Guillain Barré, y Miastenia Gravis (3, 146, 172). En encefalitis autoinmune se puede utilizar como monoterapia, pero se usa más frecuentemente en combinación con corticoesteroides a altas dosis, o luego de plasmaféresis, y se puede seguir posteriormente con Rituximab y otros agentes de inmunoterapia (3, 172, 207).

Las IGIV tienen un mejor perfil de efectos secundarios que los corticoesteroides, y su uso es más costoefectivo y conveniente que la plasmaféresis. Sin embargo, su eficacia con respecto a otros agentes de primera línea, y su beneficio clínico como co-terapia de primera línea no se ha establecido para las encefalitis autoinmunes (3, 14, 172, 204). A diferencia de los corticoesteroides, su uso no tiene el riesgo de empeorar un potencial cuadro infeccioso, pero se debe estar vigilante por posibles reacciones alérgicas que usualmente son leves, y aunque existe un riesgo anafilaxia en pacientes con deficiencia selectiva de IgA la incidencia es muy rara, (3, 146, 220).

2.8.1.3 Plasmaféresis

El intercambio plasmático remueve anticuerpos y otras sustancias patológicas en el plasma; además, altera el sistema inmune al cambiar el número y la distribución de linfocitos, función de células T-supresoras, y los fenotipos de células T helper (172, 221). Dado que los esteroides por sí solos frecuentemente son insuficientes para mejorar el proceso inmune mediado por anticuerpos, es ideal agregar el efecto sinergista de la plasmaféresis y las IGIV al remover y neutralizar anticuerpos. Además, la plasmaféresis aumenta la proliferación de células productoras de anticuerpos que las hace susceptible a inmunosupresores y agentes quimioterapéuticos (172, 207, 221). En algunos estudios se ha evidenciado el beneficio de utilizar tempranamente plasmaféresis posterior al uso de esteroides tanto para adultos como para la población pediátrica (172, 207, 222). Generalmente se considera adecuado el uso de inmunoglobulinas IV luego de la plasmaféresis, pero no así la plasmaféresis luego de un ciclo de inmunoglobulinas ya que estas también son sustraídas y es una terapia cara, sin embargo, recientemente se ha planteado por algunos expertos que la potencial formación de complejos entre anticuerpos e inmunoglobulinas podría significar un mayor lavado de anticuerpos con la plasmaféresis, aunque aún no existen estudios para corroborar esta hipótesis.

Inmunoadsorción (IA) es una forma de plasmaféresis que permite la remoción selectiva de inmunoglobulinas del plasma separado, que puede ser una modalidad efectiva como parte de la

primera línea de inmunoterapia, habiéndose demostrado una eficacia y seguridad similar entre la inmunoadsorción y la plasmaféresis (172, 223, 224). Técnicamente la plasmaféresis no remueve anticuerpos del sistema nervioso central, a menos que la barrera hematoencefálica esté severamente dañada, y no es claro si la remoción de anticuerpos séricos disminuye los niveles de anticuerpos en el LCR. Pero hay reportes donde el uso de inmunoadsorción para el tratamiento de encefalitis autoinmune si disminuye los títulos en LCR en un 64% (172, 223, 224).

2.8.2 Segunda línea de tratamiento

Por lo general la primera línea es insuficiente para el tratamiento de las encefalitis autoinmunes, ameritando entonces una segunda línea de terapia (tabla 2) que incluye el uso de Rituximab o ciclofosfamida, o ambos (172). El fallo terapéutico se estima luego de 10 a 15 días de finalizar el tratamiento, aunque, algunos expertos recomiendan en casos de mayor severidad iniciar la segunda línea tan pronto como se finalice la primera línea; esto pues se espera no sea suficiente para controlar el cuadro, y, además, se ha observado mejores resultados funcionales y menor tasa de recaídas en los pacientes que reciben terapia de segunda línea (3, 10, 172, 201, 204).

De manera alternativa también se puede utilizar Tocilizumab, y Aldeleukin (interleucina-2 a baja dosis). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² en infusión IV semanalmente por 4 semanas. Y la ciclofosfamida 750 mg/m² mensualmente por seis meses en pacientes mayores a 16 años; menores a 16 solo deben recibir Rituximab (3, 172, 201, 204).

La mitad de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR fallan a la terapia inicial requiriendo tratamiento de segunda línea (201, 225). Aunque el seguimiento de títulos de anticuerpos con suero y LCR pueden asistir en algunos estudios (recaídas o efectos de tratamiento), decisiones clínicas para cambiar o discontinuar tratamientos deberían ser basadas en valoración clínica ya que los títulos de anticuerpos pueden permanecer detectables luego de la recuperación neurológica (146, 172, 201). Recaídas pueden ocurrir en 12-25% de las encefalitis anti-NMDAR, 31% de encefalitis anti-LGI1, 10% de las anti-Caspr2, y pueden ocurrir años después del primer

episodio, en cuyo momento se puede manejar utilizando el tratamiento que funcionó previamente.

2.8.2.1 Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno de membrana CD20, una glicoproteína encontrada principalmente en las células B, inicialmente aprobado en el uso de linfoma no hodgkin de células B, pero que su uso se ha expandido a diferentes autoinmunidades incluyendo las del SNC y el SNP (172). Este medicamento induce depleción de células B *naïve* y de células B de memoria por medio de toxicidad celular, activación del complemento, e inducción de apoptosis (172). Luego del tratamiento se observa una reducción en el número de células B circulantes debajo del rango detectable por un periodo de 6 a 8 meses (172, 201).

En pacientes con encefalitis autoinmune mediada por la subclase IgG4 el Rituximab tiene una alta efectividad, como sería el caso para anti-LGI1, anti-Caspr2, y anti-IgLON5. Se ha observado también una mejoría funcional significativa luego de uso en pacientes con encefalitis autoinmune con y sin anticuerpos comprobados. Además, se ha observado mayor mejoría con el inicio temprano, por lo que se ha propuesto incorporarlo a la primera línea de manejo; esto también se ha respaldado en estudios en la población pediátrica (3, 146, 172, 201, 204, 207, 226).

Los efectos secundarios y eventos adversos más frecuentes son: prurito, náuseas, vómitos, mareo, cefalea, angina, trastornos del ritmo cardíaco, anemia, leucopenia, trombocitopenia. Y conlleva un aumentado riesgo de infección por lo que se debe considerar su uso principalmente en aquellos pacientes que cursan con cuadros severos (172). Además, la terapia con Rituximab aumenta el riesgo de reactivación de infecciones virales crónicas como hepatitis B, por lo que se debe considerar el uso de tamizajes serológicos previo a su uso. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una complicación rara luego del uso de Rituximab, pero no se ha reportado luego de su uso en pacientes con encefalitis autoinmune (3, 146, 172, 225).

2.8.2.2 Ciclofosfamida

Ciclofosfamida es un agente alquilante que inhibe la proliferación celular afectando ambas: las células B y T (3, 172). Se utiliza como parte del protocolo R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisolona) para el manejo del linfoma de Hodgkin, utilizándose como quimioterapia, así como inmunosupresor en enfermedades reumatológicas y renales severas como las vasculitis ANCA, nefritis lúpica, y otras vasculitis sistémicas; no así en trastornos neurológicos, y no es el agente preferido en la terapia de segunda línea de las encefalitis autoinmunes; esto por sus potenciales serios efectos secundarios como mielosupresión, infertilidad, cistitis hemorrágica, y riesgo aumentado de malignidad posterior a su uso. Pero se justifica su uso a dado el menor costo (con respecto al Rituximab), su supresión directa de la proliferación linfocítica, y la mayor experiencia clínica de su uso (146, 172, 201, 225, 226).

2.8.2.3 Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6, que bloquea las cascadas inflamatorias mediadas por esta interleucina (172, 201, 204). La interleucina 6 normalmente induce proliferación de células B y su diferenciación a plasmocitos, promueve la diferenciación de células T citotóxicas, induce la diferenciación de células T helper naive a células T productoras de IL-17, e inhibe la diferenciación de estas células a células T reguladoras; mecanismos los cuales contribuyen al daño autoinmune a los tejidos (3, 172).

Su eficacia se ha probado en diferentes autoinmunidades como artritis reumatoide, artritis juvenil idiopática sistémica, Neuromielitis óptica, y encefalitis anti-Caspr2. Además, se ha observado una buena respuesta al Tocilizumab en pacientes con encefalitis autoinmune con y sin confirmación de anticuerpos que no respondieron adecuadamente a Rituximab. Existe un aumento en el riesgo de infecciones con su uso, y se debe considerar que al bloquear el receptor IL-6 se puede bloquear la respuesta febril y la elevación de la proteína C reactiva (172, 201).

2.8.2.4 Terapia IL-2 a dosis baja y modulación Treg

El número y función de Tregs está alterado en las autoinmunidades. El IL-2 es un regulador importante para la diferenciación, supervivencia y función de las Tregs, además de ayudar en el mantenimiento de la tolerancia sobre la autoinmunidad. IL-2 activa células T efectoras y de memoria, y se clasifica como una citoquina proinflamatoria (172). Sin embargo, dosis bajas de IL-2 puede expandir de manera selectiva las Tregs sin promover respuesta de células T efectoras ya que tienen un menor umbral de activación que las células T efectoras. Considerando esto es que se propuso la administración de IL-2 a dosis baja como una nueva opción terapéutica en autoinmunidades. Esta terapia se ha utilizado ya en vasculitis inducida por hepatitis C, alopecia areata, lupus eritomasos sistémico, y enfermedad injerto-huésped; y también se ha utilizado en un número pequeño de pacientes con encefalitis autoinmune, quienes recibieron 5 ciclos de IL-2 a dosis bajas con respuestas moderadas con mejoría leve de su mRS. Los efectos secundarios observados son neutropenia, íleo adinámico, eosinofilia transitoria (172).

2.8.2.5 Bortezomib

Bortezomib es un inhibidor de proteasoma efectivo en disminuir las células plasmáticas, y está aprobado en el uso de mieloma múltiple. Dado que los plasmocitos de larga vida no son los blancos de los agentes depletores de células B, y además son resistentes a glucocorticoides y agentes antiproliferativos como la ciclofosfamida, en casos refractarios el Bortezomib puede ser una alternativa. Aunque ya se ha utilizado este medicamento en casos de encefalitis anti-NMDAR con mejoría clínica, no es claro si la mejoría obedece al posterior uso de los otros múltiples tratamientos de segunda línea, o a la historia natural de la enfermedad, por lo que se necesita más experiencia (172, 201, 204).

2.8.3 Terapia de mantenimiento

Las encefalitis autoinmunes pueden presentar recaídas incluso después de 5-10 años, con una tasa de recaídas estimada en 10-20%, que varía según el anticuerpo, y que no es clara, pues

el periodo desde el descubrimiento de muchos anticuerpos es aún reciente (172, 201, 204). Aunque la inmunoterapia temprana y agresiva reduce la posibilidad de recaídas se considera prudente la terapia de mantenimiento, aunque no hay evidencia que lo respalde (172, 201, 204).

Una de las tendencias es la del uso de Rituximab de manera mensual luego de las 4 dosis semanales; otra opción es dar seguimiento al número de células B y dar Rituximab en intervalos de 6 meses si inicialmente hubo respuesta a este (172). En casos donde la recuperación es incompleta se puede utilizar corticoesteroides orales, IGIV, o plasmaféresis mensual. Azatioprina y Micofenolato se pueden utilizar también como agentes ahorradores de esteroides. El tiempo durante el cual se debe dar terapia de mantenimiento no es clara, empíricamente variando entre 6 meses a varios años (172, 201, 204).

2.8.4 TAMIZAJE POR NEOPLASIAS

Hay un porcentaje sustancial de los pacientes con encefalitis autoinmune que pueden presentarse como un síndrome paraneoplásico con anticuerpos de la superficie neuronal. Es importante entonces que cuando se hace el diagnóstico de una encefalitis autoinmune de manera paralela al abordaje con inmunoterapia se haga un estudio exhaustivo por neoplasias (1, 3).

Es importante ahondar en los antecedentes médicos, obteniendo una anamnesis detallada de los síntomas y el curso de estos, incluyendo en la historia médica malignidades existentes o previas (130, 146, 201). El riesgo de tumor lo determina principalmente el tipo de anticuerpo presente en el paciente, y en menor grado el cuadro clínico (130, 146, 201). La detección de anticuerpos, sin embargo, puede preceder el diagnóstico de una malignidad por muchos años, y en casos donde no se llega inicialmente a documentar una neoplasia, es importante realizar estudios por malignidades durante el seguimiento del paciente (3, 146).

En pacientes con anticuerpos con baja asociación a neoplasias, como es el caso de los anti-LGI1, una vez se descarte tumor en el abordaje inicial, no es necesario realizar estudios periódicos por neoplasias (3). Por el contrario, si el paciente tiene anticuerpos que son frecuentemente

paraneoplásicos como el caso de los anti-NMDAR en mujeres jóvenes, anti-Caspr2, anti-AMPA, y anti-GABA; en caso de no encontrar inicialmente tumor, se deben realizar un nuevo tamizaje a los 3-6 meses, y luego cada 6 meses, por un periodo de al menos 4 años (3, 146).

Los tumores mayormente asociados a las encefalitis autoinmunes son las malignidades ginecológicas de ovario y mama incluyendo los teratomas, los tumores pulmonares como el cáncer de células pequeñas, el timoma, los tumores testiculares, y el linfoma hodgkin (146, 201). Por esta razón, el abordaje inicial debe incluir mamografía, ultrasonido gonadal / ginecológico, tomografía de tórax, abdomen y pelvis, y considerar si están negativos realizar además resonancia magnética, y mejor incluso FDG-PET scan, que tiene una mayor sensibilidad para encontrar neoplasias, exceptuando los teratomas ováricos que no se observan en este tipo de estudio (3, 146).

2.8.5 TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE EN ENCEFALITIS AUTOINMUNE

Las crisis convulsivas son una de las manifestaciones frecuentes en pacientes con encefalitis autoinmune, manifestándose usualmente en la fase temprana de la enfermedad, y en ocasiones progresando a estatus epiléptico. En general se ha observado que las encefalitis más propensas a presentar crisis convulsivas y estatus convulsivo son las anti-receptor de GABA-A y anti-receptor de GABA-B, seguidas de anti-mGluR5, y de anti-LGI1 y anti-receptor de NMDA. Considerándose claro, que el número de pacientes con autoinmunidad LGI1 y NMDAR es mucho mayor (227).

En una revisión reciente de la terapia anticonvulsivante en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, anti-LGI1, y anti-GABA_B, se observó que la resolución de las crisis ocurrió prontamente luego de inmunoterapia en la mitad de los casos, mientras que con el uso único de los anticonvulsivantes el control de crisis se alcanzó únicamente en un 15%. Además, el tiempo promedio de duración para alcanzar el control de las crisis luego del inicio de la inmunoterapia fue de aproximadamente 1 mes, y de 2 meses para la terapia anticonvulsivante. A los 6 meses del inicio de la inmunoterapia el 79% de los pacientes estaban libres de crisis, a los 12 meses el 96%, y a los 24 meses el 98%. Concluyendo que el control de las crisis se alcanza más rápido y es

más frecuente con la inmunoterapia, por lo que se debería considerar el tratamiento anticonvulsivante como un añadido a la terapia (227).

Los anticonvulsivantes prescritos a estos pacientes incluyeron levetiracetam (66%), valproato (53%), carbamazepina (32%), fenitoína (30%), clobazam (15%), lacosamida (7%), oxcarbazepina (6%), y lamotrigina (5%); Topiramato y Fenobarbital siendo utilizados muy esporádicamente. La respuesta a estos medicamentos por lo general fue baja, aunque si se observó un mejor control en las crisis en anti-LGI1 con el uso de carbamazepina, aunque esta respuesta fue mucho menor en los casos de crisis distónica facio-braquiales típicas de esta entidad. La preferencia de anticonvulsivante por los médicos tratantes fue levetiracetam, sin embargo, su uso se acompañó frecuentemente de efectos secundarios en la conducta e incluso se reportó psicosis severa y pensamientos suicidas, esto mayormente en pacientes con autoinmunidad LGI1, grupo que presentó la mayor cantidad de efectos adversos, incluyendo rash en un tercio de los pacientes con el uso de carbamazepina (227).

El riesgo de muerte, daño neuronal, o discapacidad seria a largo plazo es importante con estatus refractario y superrefractario, por lo que se justifica el uso de tratamiento agresivo incluyendo midazolam en infusión continua, pentobarbital, o propofol. Si luego de 5-7 días persiste la actividad luego de intentar retirar la sedación se debe plantear otras alternativas como el uso de ketamina por su efecto antagonista contra el receptor de NMDA, extender el uso de barbitúricos, y considerar el uso de inmunoterapia.

2.8.6 TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

La sintomatología psiquiátrica es un hallazgo frecuente en la encefalitis autoinmune, con diferentes grados de afección conductual, psicosis, y trastornos del ánimo. Al igual que en las

crisis convulsivas, la recuperación de los síntomas depende de la inmunoterapia, pero se utilizan las terapias psiquiátricas para el control sintomático inicial.

En caso de psicosis se pueden utilizar antipsicóticos (atípicos), y en agitación psicomotriz con agresividad se pueden utilizar antipsicóticos (típicos y atípicos) y en caso necesario sedativos (228); considerando siempre que estos medicamentos pueden empeorar la sintomatología psiquiátrica y los movimientos anormales(229).

Si hay presencia de insomnio se pueden utilizar benzodiacepinas de acción prolongada como Clonazepam, Lorazepam, y Diazepam; o bien melatonina, e incluso clonidina, trazodona y gabapentina. Para la desregulación afectiva se puede utilizar ácido valproico y litio, aunque se ha documentado pobre respuesta. Para el control de las disquinesias surge el debate del origen de las mismas (extrapiramidal vs epileptogénico), y se tiende a utilizar tratamiento con benzodiacepinas o anticonvulsivantes (229).

Al momento del egreso, muchos de los pacientes requieren control subsecuente por psiquiatría, para el manejo de secuelas conductuales, y trastornos anímicos, así como para la evaluación cognitiva.

2.8.7 TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE MOVIMIENTO

Las encefalitis autoinmunes pueden presentar un variado espectro de trastornos del movimiento hasta en el 80% de los casos, incluyendo disquinesias orofaciales, distonía, ataxia, tremor, mioclonías, corea, catatonia, crisis distónicas faciobraquiales, parkinsonismo (230).

En los pacientes críticos existen gatillos que exacerban esta sintomatología al provocar desregulaciones tóxico metabólicas, como la presencia de hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglicemia, fiebre, y sepsis. Además, el dolor y otras causas de distrés como el delirio con agitación, que también pueden exacerbar los movimientos hiperkinéticos. Se debe recordar que fármacos como los antipsicóticos, anticonvulsivantes, y antidepresivos, pueden provocar tremor, mioclonías, y extrapiramidalismo (243).

En caso de no controlar estos trastornos se pueden generar múltiples complicaciones, por ejemplo: las distonías de la pared torácica, el cuello, y de la musculatura de la respiración, que pueden conllevar compromiso respiratorio en aquellos en ventilación mecánica. Los movimientos hipercinéticos sostenidos por largos periodos pueden provocar rabdomiólisis, y consecuentemente lesión renal. Incluso, si los movimientos de tipo distónico o disquinesias son muy bruscos o severos, pueden provocar lesión musculoesquelética, y también dolor (243).

La piedra angular del manejo de estos trastornos es la supresión rápida del sistema inmune y la remoción de algún gatillo inmunológico como podría ser una neoplasia. La instauración temprana de la inmunoterapia limita la extensión de daño permanente secundario a inflamación, y se asocia con un menor grado de secuelas cognitivas y menor discapacidad. Sin embargo, el efecto de la inmunoterapia se observa hasta después de varios días e incluso semanas, por lo que es imperativo dar tratamiento sintomático (243).

Para el manejo sintomático se debe considerar primero si existe la presencia de sintomatología severa que comprometa el estado de alerta y amerite ventilación mecánica asistida, como en el caso de: coma, estatus epiléptico, depresión respiratoria, agitación severa, o trastorno del movimiento refractario; casos donde se requiere entonces medicación con sedativos y anestesia.

En pacientes sin determinación de anticuerpos y aún más en aquellos con confirmación de anticuerpos contra el receptor de NMDA, es importante evitar el uso de medicamentos que inhiban los NMDAR como la Ketamina y los anestésicos inhalados, para no aumentar su disfunción. Dentro de las opciones farmacológicas está el Precedex (dexmedetomidina), que tiene efectos hipnóticos y analgésicos, e induce sedación al reducir la actividad de las neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus, y aumentando entonces la actividad inhibitoria de neuronas GABAérgicas en el núcleo preóptico ventrolateral (230).

El propofol es otra opción, que ejerce sus efectos al aumentar la inhibición GABAérgica, y su uso tiene como una consideración el riesgo del síndrome por infusión de propofol que se caracteriza por depresión miocárdica, acidosis metabólica, rabdomiólisis, y arritmia fatal; síndrome más comúnmente observado en pacientes jóvenes, población mayormente afectada

en las encefalitis autoinmunes. También las benzodiacepinas, que ejercen su efecto farmacológico al ser potenciadores GABAérgicos; su principal riesgo es el de depresión respiratoria y circulatoria a altas dosis (230).

En el caso de pacientes con preservación de la conciencia y presencia de distonía, corea, o disquinesia, se pueden utilizar benzodiacepinas, baclofeno, anticolinérgicos como el trihexifenidilo o la difenhidramina, y bloqueadores de receptores alfa como clonidina. El tramadol, que es un agonista débil del receptor μ e inhibidor de la recaptura de monoaminas, se ha descrito como un posible tratamiento para las disquinesias, sin embargo, tiene el riesgo potencial de disminuir el umbral para la actividad convulsiva. Se puede plantear el uso de bloqueadores de los receptores de dopamina, como el haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina, que pueden ser de ayuda en los trastornos hipercinéticos, en la agitación, y la psicosis. Otra opción es la tetrabenazina, un inhibidor reversible de transportadores de monoaminas vesiculares (230).

En casos donde hay distonías focales severas se puede plantear el uso de toxina botulínica. Si existe tremor, la primera línea de tratamiento son los betabloqueadores como el propranolol, luego la primidona, y finalmente las benzodiacepinas. En caso de mioclonías se puede utilizar levetiracetam, valproato, o benzodiacepinas de acción prolongada. Si existe parkinsonismo se puede utilizar agonistas dopaminérgicos como pramipexol, o dar levodopa (230).

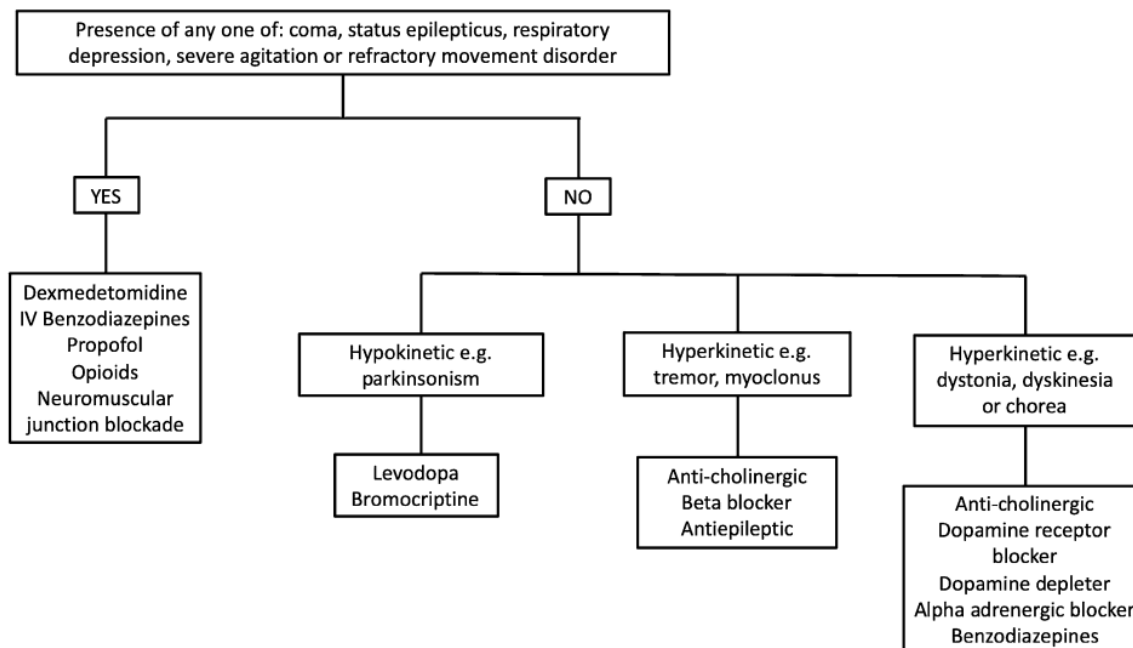


Figura 2. Abordaje del trastorno del movimiento en la encefalitis autoinmune. Tomado de *Treatment of movement disorder emergencies in Autoimmune Encephalitis in the Neurosciences ICU* (Ali, F. 2019) (230)

2.9 PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con encefalitis autoinmune es variable, y se ha estimado se ve afectado por diferentes situaciones, como serían: el tipo de anticuerpo, la presencia y resección de una neoplasia subyacente, la prontitud en el inicio de la inmunoterapia, las complicaciones que puedan surgir durante la fase aguda, presentación de estatus epiléptico, edad, sexo, entre otras; aunque se han documentado diferentes hallazgos, en ocasiones contrastantes.

Existe, sin embargo, una revisión sistemática publicada en octubre del 2018, donde se consideró la literatura publicada sobre las encefalitis autoinmunes con el fin de identificar las posibles variables asociadas con el pronóstico de los pacientes, explorando la correlación entre hallazgos clínicos y paraclínicos tempranos y los resultados de los pacientes (140, 201). Los resultados fueron discrepantes para casos de encefalitis anti-NMDAR al compararse con otros casos de encefalitis autoinmune (140).

Se documentó que los hallazgos que se relacionaron con un peor pronóstico en las encefalitis autoinmunes fueron el retraso en la inmunoterapia, alteración severa de la conciencia, admisión a la unidad de cuidados intensivos, y el no uso de inmunoterapia; lo cual se reflejó en el estado funcional según la escala modificada de Rankin (ver Tabla 3) (140). Llamativamente las características demográficas no tuvieron asociación con los resultados funcionales valorados en términos de la escala modificada de Rankin, incluyendo la edad, aunque podría existir una relación con la edad avanzada y resultados en la cognición (140). Esto contrasta con lo observado en el grupo de pacientes con encefalitis paraneoplásicas con antígenos intracelulares donde la edad avanzada si se asoció a una tendencia en un peor resultado (140).

Dentro de los factores clínicos, la disfunción autonómica como un factor predictivo en el resultado se determinó como inconcluso, haciéndose la consideración de que en los diferentes estudios no se aclaró si era o no sintomática, o su severidad (140). De la misma manera el estatus epiléptico no se asoció con peores resultados, aunque pudo en ocasiones ser la causa de deterioro severo de la conciencia, que, si resultó en un factor de peor pronóstico (140). Aunque la severidad de la discapacidad en el nadir del cuadro clínico correlacionó con resultados no favorables de mRS, esto no afectó la capacidad de recuperación en los pacientes, aunque es una posibilidad que estado funcional premórbido puedan predecir el resultado funcional (140).

Dentro de las variables paraclínicas las anormalidades de la RMN no se relacionaron con un peor resultado, tampoco lo hizo así las anormalidades del LCR; aunque en el caso el LCR se observó una tendencia a un mejor resultado funcional en pacientes con encefalitis anti-NMDAR que no presentaban pleocitosis con respecto aquellos con pleocitosis mayor a 50 células/mm³ (140). Por su parte el título de anticuerpos no se asoció a peor estado funcional, aunque se ha observado en algunos estudios su presencia en recaída de encefalitis anti-NMDA (140). La presencia de tumor no se asoció con el pronóstico funcional, pero si con una menor tasa de recaídas, esto se hizo aún más evidente en la encefalitis anti-NMDAR; probablemente debido a que el tratamiento o la resección lleva a la resolución de una neoplasia que originalmente es la causante del inicio de autoinmunidad, e incluso en las encefalitis paraneoplásicas muchas veces el cuadro precede el diagnóstico de la neoplasia y entonces se puede encontrar en fases tempranas, logrando en ocasiones curación (140).

El uso de inmunoterapia temprana mejoró los resultados neurológicos, específicamente cuando se dio regímenes combinados de terapia. A pesar de que se encontró que la admisión a terapia intensiva como un dato de peor pronóstico no lo hizo así la ventilación mecánica. Además, se considera que el agregar Rituximab a pacientes con cuadros críticos puede mitigar los efectos pronósticos negativos de la enfermedad crítica (140). No hay estudios que correlacionen alteración en la conciencia, o la necesidad de cuidados intensivos con retraso en el diagnóstico, y subsecuentemente inmunoterapia. Los factores que se han relacionado con buenos resultados entonces incluyen menor severidad de los síntomas, no requerir terapia en cuidados intensivos, pronto inicio de inmunosupresión, y resección tumoral, un diagnóstico oportuno, y segunda línea de inmunoterapia en pacientes que fallaron en la primera línea.

Las recaídas de encefalitis autoinmune pueden ocurrir en aproximadamente 12% de los casos en los primeros 24 meses, y de estos pacientes que presentan recaídas hasta 30% pueden presentar múltiples episodios. (1) La mortalidad promedio es alrededor de 7%, pero hay reportes de hasta 40% de mortalidad según el tipo de anticuerpo neuronal, ocurriendo la mayoría por disfunción autonómica y complicaciones propias de la fase crítica de la enfermedad. Aunque la mayoría de los pacientes responden a inmunoterapia y la mayoría de los pacientes se recuperan, muchos pacientes no llegan de nuevo a su estado cognitivo y funcional basal (172). Además, se ha observado que el riesgo de desarrollar epilepsia a largo plazo es <15% en pacientes con encefalitis contra receptores de la superficie neuronal, y en casos donde hubo ocurre estatus epiléptico de novo refractario es de 30% (227).

Tabla 3. Escala de Rankin Modificado (mRS).

NIVEL		DESCRIPCIÓN
0	ASINTOMÁTICO	Ningún síntoma.
1	MUY LEVE	No hay incapacidad significativa. Es capaz de llevar a cabo todas las actividades habituales, a pesar de algunos síntomas.
2	LEVE	Es capaz de valerse por sí mismo sin asistencia, pero incapaz de llevar a cabo todas las actividades que anteriormente podía hacer con normalidad.
3	MODERADA	Requiere algo de ayuda, pero es capaz de caminar sin asistencia.
4	MODERADAMENTE SEVERA	Incapaz de atender las necesidades de su cuerpo sin asistencia, e incapaz de caminar sin asistencia.
5	SEVERA	Requiere constante cuidado y atención de enfermeras, postrado, incontinente.
6	MUERTE	Muerte.

Modificado de: *Recovery of motor function after stroke Modified Rankin Scale* (Rankin, J; y Bonita, R.) (231, 232)

2.9.1 Complicaciones de los pacientes en cuidados intensivos.

Se estima que más del 40% de los pacientes con encefalitis autoinmune ameritan internamiento en una unidad de cuidados intensivos. En un estudio reciente que comprende la cohorte con el mayor número (120 casos) de pacientes admitidos en la unidad de cuidados Neurocríticos con encefalitis autoinmune, de Alemania, se documentaron la ventilación mecánica, sepsis, y la desregulación autonómica como posibles indicadores de una convalecencia más larga o incompleta. Además, se observó que la resección de tumor llevó a más rápida mejoría y menor tasa de recaídas (139).

En dicho estudio se describe disminución de la conciencia en el 84% de los pacientes, y delirio en 34%. Además, alteración de la conciencia por más de 8 días en el 70%, y más de 30 días en el 32% de los pacientes. Y también desregulación autonómica en el 45% (33% taquicardia, 19% bradicardia, 18% crisis hipertensiva o hipotensión, 18% hipoventilación, and 13% hipertermia).

Para el manejo de estas complicaciones se utilizaron diferentes estrategias terapéuticas como medidas externas e internas para el descenso de la temperatura corporal, el uso de dantroleno en caso de fiebre, marcapasos para bradicardia, ventilación mecánica para hipoventilación, y catecolaminas/ antihipertensivos para la desregulación de la presión arterial. Se observó estatus epiléptico en 35% de los pacientes (43% generalizado, 37% no convulsivo, y 34% focal), y 34% tuvieron recaída de estatus epiléptico.

La duración del estatus epiléptico fue de 1 día en el 36% y más de 7 días en el 28%. El promedio de anticonvulsivantes utilizados en estos pacientes fue de 5. Los trastornos de movimiento que ocurrieron en 35% de los pacientes se manejaron con benzodiazepinas, anticonvulsivantes y propofol; aunque no se puede aclarar si algunos de estos movimientos eran en realidad crisis convulsivas ya que no siempre se contó con monitoreo de EEG. 26% de los pacientes presentaron sepsis severa y 7% shock séptico. Y 10% ameritaron reanimación cardiopulmonar. 8% tuvieron trombosis venosa. Se utilizó ventilación mecánica en 57% de los casos, con un promedio de duración de 28 días. 37% ameritaron ser reintubados y 68%

ameritaron traqueostomía. 54% de los pacientes en VMA sufrieron como complicación una neumonía asociada al ventilador (139).

2.9.2 NEOS score para la predicción del estado funcional en encefalitis anti NMDAR

El *anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status* (NEOS) score es una herramienta desarrollada por Dalmau y Titulaer et al, que predice de manera certera el estado funcional a 1 año en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, estimando el curso clínico luego del diagnóstico y puede ayudar en identificar pacientes que se beneficien de nuevas terapias (142) .

Un buen estado funcional se definió como un Rankin modificado igual o menor a 2 puntos, lo cual incluye en su rango no discapacidad (mRS = 0), a leve discapacidad, pero capaz de atender sus propios asuntos sin asistencia (mRS = 2). En contraste, un pobre estado funcional, fue definido como un mRS igual o mayor a 3 puntos, representando un continuum de discapacidad moderada que requiere ayuda para actividades de la vida diaria (mRS = 3) a discapacidad severa requiriendo asistencia y cuidados constantes (mRS = 5), y muerte (mRS = 6) (142, 232)

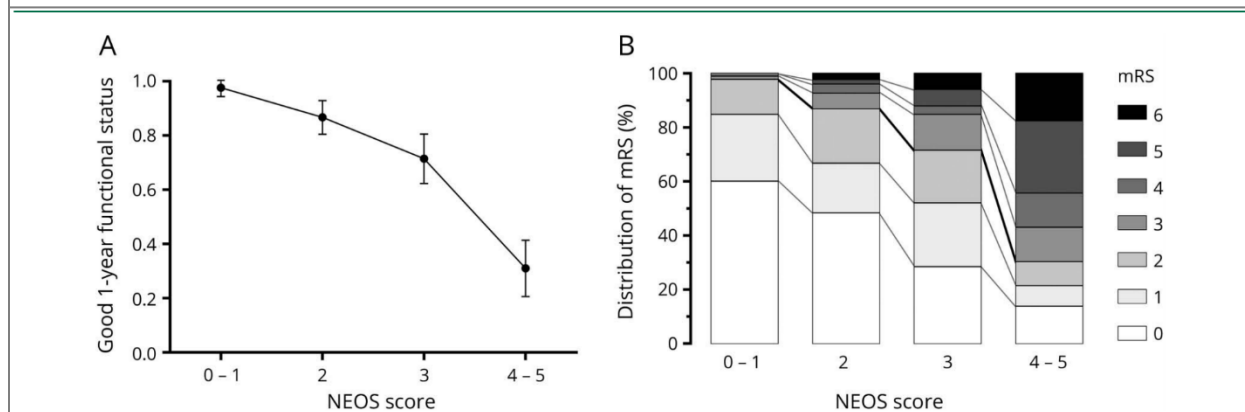
Para la realización de este score se analizaron diferentes variables, de las cuales se hizo un modelo de análisis regresivo multivariable, considerándose como de valor predictivo independiente para un pobre estado funcional a un año: admisión a una unidad de terapia intensiva, retraso en el tratamiento mayor a 4 semanas, ausencia de respuesta luego de 4 semanas, pleocitosis mayor a >20 céls/ μ L en el LCR, elevado nivel de proteína en el LCR, y una resonancia anormal (142).

En este score a cada una de las 5 variables se le asigna 1 punto, agrupando los puntajes en 0-1, 2, 3, y 4-5. El estado funcional se representa según la escala modificada de Rankin, donde un buen resultado es aquel menor a un Rankin de 3 (0, 1, o 2 puntos). Como se observa en la figura 1 en los pacientes que obtienen un puntaje bajo de 0-1 se asocia un pobre estado funcional en el 3% de los pacientes, en pacientes con 2 puntos en el 16%, con 3 puntos en el 30%, mientras que para aquellos con 4-5 puntos un 69% (142).

Figura 3. NEOS score, para la predicción del estado funcional a 1 año en encefalitis anti receptor de NMDA.

Patient characteristic	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>	NEOS score points
ICU admission required	5.89 (2.17–15.99)	0.001	1
No clinical improvement after 4 wk of treatment	12.10 (6.38–22.93)	<0.001	1
No treatment within 4 wk of symptom onset	2.52 (1.39–4.55)	0.002	1
Abnormal MRI	2.20 (1.21–3.98)	0.009	1
CSF WBC count >20 cells/ μ L	2.10 (1.13–3.91)	0.019	1

Abbreviations: CI = confidence interval; ICU = intensive care unit; NEOS = anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status; WBC = white blood cell.



Tomado de A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis (Dalmau, J; Titulaer, M) 2019. (142).

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 Justificación del estudio

Este estudio pretende generar conocimiento con la experiencia que se ha adquirido en el abordaje, tratamiento y desenlace de los pacientes con encefalitis autoinmune en los Hospitales México, Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios, Maximiliano Peralta Jiménez, y Nacional de Niños en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018. Esta entidad, aunque infrecuente, es de gran morbilidad y potencial mortalidad para los pacientes, y a pesar de que su descripción es muy reciente ha despertado gran interés en la comunidad neurocientífica generando un creciente número de estudios de investigación y publicaciones, permitiendo una mayor difusión del tema y pasando de ser una entidad desapercibida a una de mayor sospecha clínica, aunque en general se plantea sigue siendo subdiagnosticada.

En nuestro país, el reconocimiento clínico de la entidad ha ido en aumento desde el 2013, y la pronta y oportuna identificación de los pacientes ha sido un reto para los diferentes servicios de Neurología, Pediatría, Cuidados Intensivos, Psiquiatría, Emergencias, y Medicina Interna, que de manera conjunta han abordado estos pacientes. Es importante entonces documentar nuestra experiencia en el manejo de las encefalitis autoinmunes, con el fin de conocer en nuestro país el perfil epidemiológico y los resultados clínicos de los pacientes que han sido tratados, generar mayor concientización acerca del tema en nuestro medio, y plantear medidas para mejorar nuestro abordaje con el fin de beneficiar de manera positiva el desenlace de estos pacientes.

3.2 Antecedentes

3.2.1 HISTORIA DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE

El nexo entre disfunción autoinmune y enfermedad neuropsiquiátrica se ha investigado activamente desde la década de 1930, cuando se reportaron anticuerpos en un paciente con esquizofrenia. Desde entonces se han documentado múltiples respuestas autoinmunes a

autoantígenos en psicosis, desregulación afectiva, y otras anormalidades conductuales y cognitivas asociadas al sistema límbico del lóbulo temporal (233).

La primera descripción de encefalitis límbica se da en el año 1960 en los Hospitales Maudsley, Runwell, The Brook, y King's College de Londres, cuando Brierley, Corsellis, Hierons, y Nevin, de los servicios de neuropatología y psiquiatría, hicieron un reporte de 3 casos de “encefalitis subaguda en la vida adulta con afección principal hacia las áreas límbicas”. El cuadro clínico de estos pacientes incluía cambios en el ánimo, la conducta, crisis convulsivas, pérdida de la memoria, progresión a coma y muerte. En dos de estos pacientes se documentó cáncer (uno por medio de autopsia: carcinoma bronquial), sin embargo, este hallazgo se reportó como de improbable asociación con respecto a la encefalitis, pero de notar. El hallazgo anatomopatológico mostraba afección de las estructuras del lóbulo límbico (12).

En el año 1968 nuevamente Corsellis, Goldberg, y Norton, de los servicios de neuropatología de los hospitales de Runwell, Wickford, Essex, y el Instituto de Psiquiatría en Londres, utilizan el término encefalitis límbica al describir un caso de un paciente con afección de la memoria a corto plazo y crisis convulsivas, y dos pacientes con pérdida de la memoria y progresión a demencia, todos en presencia de carcinoma bronquial. Al momento de la autopsia los tres pacientes presentaron cambios inflamatorios y degenerativos a nivel de las estructuras de sustancia gris límbica temporal. Posteriormente estos mismos autores revisaron 8 casos previamente reportados, estableciendo por primera vez la relación entre encefalitis límbica y cáncer sistémico (12-14).

Durante las siguientes 2 décadas las encefalitis límbicas eran consideradas como una entidad rara invariablemente relacionada con cáncer (14). Para las décadas de 1980 y 1990, los avances en neuroimágenes y el descubrimiento de anticuerpos paraneoplásicos facilitaron el diagnóstico de esta entidad (14). Siendo al final de este periodo, en los años 1990, cuando empiezan a aparecer las primeras asociaciones clínico inmunológicas con neoplasias específicas (29, 69, 85), con trabajos como los de los doctores Dalmau, Graus, y Alamowitch en anti-Hu (ANNA-1) en pacientes con encefalomiелitis y cáncer de células pequeñas (133, 234, 235), el Dr. Voltz y colaboradores en anti-Ma2 y tumor testicular de células germinales (29), El Dr. Pittock en anti-Ri

(ANNA-2) responsable de degeneración cerebelosa paraneoplásica y neuropatía motora en asociación con cáncer de mama (134). En estas series de estudio acerca de encefalitis límbica paraneoplásica se observó que las neoplasias más frecuentemente asociadas eran cáncer de pulmón (predominantemente carcinoma de células pequeñas) en un 50% de los casos, testicular en un 20%, y de mama en un 8%. (85) Este creciente conocimiento clínico llevó a la identificación de pacientes con síndromes similares, y más anticuerpos paraneoplásicos, así como la presencia de neoplasias benignas y malignas atípicas que no se consideraban asociadas a encefalitis límbica como CRMP5/CV2 en pacientes con timomas (236) con y sin miastenia gravis, y los teratomas (14). Hasta entonces se pensaba que la mayoría de encefalitis límbica no viral eran de etiología paraneoplásica, mediadas por anticuerpos intracelulares como los ya descritos. No obstante, para el año 2000 ya se describían casos de pacientes con encefalitis límbica sin evidencia de neoplasia (237, 238), aunque sin una base inmunológica bien establecida.

La primera evidencia de autoinmunidad mediada por anticuerpos contra el sistema nervioso central se da en el año 2000 por el grupo del Dr. Sillevius Smitt, que descubre anticuerpos contra el receptor metabotrópico de glutamato (mGluR1) en 2 casos de ataxia cerebelosa considerados como paraneoplásicos (66). Es también en ese momento cuando se publican los primeros casos de encefalitis límbica en pacientes sin evidencia de neoplasia, y con presencia de anticuerpos contra antígenos de la superficie celular neuronal, antígenos expresados de manera ubicua en el sistema nervioso, pero más ricamente en estructuras límbicas como el hipocampo. Esta primera documentación llegó con la determinación de anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio regulados por voltaje (VGKC) en los trabajos de los grupos de los Drs. Pozo-Rosich, Vincent, Buckley y Schott, quienes documentaron casos de encefalitis límbica con presencia de anticuerpos asociados al VGKC en pacientes sin y con presencia de tumor (frecuentemente carcinoma de células pequeñas) (96, 97, 187).

Para el año 2007, el grupo del Dr. Josep Dalmau, del hospital Clinic de Barcelona y la Universidad de Pennsylvania, de amplio currículum en el área de la Neuroinmunología, publica la primera serie de casos de encefalitis con anticuerpos contra los heterómeros NR1-NR2 del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR), describiendo 13 casos de mujeres con presencia de teratoma. Posteriormente en el 2008, una segunda serie de 100 casos, con pacientes de ambos

sexos, con y sin tumor (82, 86, 118). Estas publicaciones describían pacientes con un cuadro caracterizado por síntomas psiquiátricos, amnesia, convulsiones, disquinesias, disfunción autonómica, disminución de la conciencia, y fallo ventilatorio (82, 86). Los hallazgos de estas publicaciones catapultaron toda una corriente de investigación y más publicaciones sobre los anticuerpos NMDAR, propiciando que a la actualidad continúe siendo la encefalitis autoinmune con el mayor número de publicaciones científicas.

En el 2009, el grupo de Lai hace la primera descripción de pacientes con encefalitis límbica y anticuerpos contra el receptor de AMPA, receptor que pertenece a la familia iGluRs y media en la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro; subsecuentemente otros estudios continuaron la descripción de esta entidad (60, 78, 90). La mayoría de pacientes descritos eran mujeres en edad promedio de 60 años (60, 90), presentado clínica de encefalitis límbica clásica, pero pudiendo ocurrir también crisis convulsivas, ataxia, afasia, y presencia de tumores en hasta 65% de los casos (60, 90).

En el 2010, Lai, Huijbers y colaboradores; explican que los anticuerpos dirigidos contra el complejo VGKC documentados previamente, en realidad se encontraban dirigidos contra proteínas y subunidades específicas del complejo, y reportan la presencia de anticuerpos contra el LGI1 (*leucine-rich gliomainactivated protein 1*, epitempina); una proteína de la función sináptica neuronal, que regula la transmisión excitatoria rápida, y es necesaria para la plasticidad sináptica del hipocampo en la memoria a largo plazo (99). El cuadro descrito, encefalitis límbica con hallazgo frecuente de hiponatremia y crisis distónicas facio braquiales (98, 100, 103, 162, 239). Para el 2013 se documenta un segundo antígeno del VGKC, el Caspr2, (70, 98, 102, 104), una molécula de adhesión celular importante en el reconocimiento celular y la formación de redes sinápticas, afectando principalmente hombres de mayor edad, con un curso clínico de encefalitis límbica o un síndrome de Morvan (36, 98, 101, 102, 104).

La lista de anticuerpos extracelulares relacionados con encefalitis siguió creciendo. En el 2008 se había descrito la relación de encefalitis en presencia de anticuerpos contra el receptor de Glicina, receptor que funciona como un canal de cloruro y facilita la neurotransmisión inhibitoria en el SNC, con un cuadro descrito por encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías, y

síndrome de hombre rígido (2, 112, 207). También se describieron varios síndromes con presencia de anticuerpos contra GAD (Glutamic acid decarboxylase), una enzima que cataliza la conversión de glutamato a GABA, y con un cuadro que se asocia también a síndrome de hombre rígido, ataxia cerebelosa, epilepsia, y encefalitis límbica (131, 240).

En el 2012, se describen anticuerpos contra el receptor superficial de dopamina D2R, luego de al menos una década desde su hipótesis inicial (241-243); confirmando finalmente la mediación humoral en la disfunción de receptores de dopamina en síndromes donde primaban la alteración en conducta y control de movimiento, así como otros síntomas de la afección autoinmune en los ganglios basales.

En el 2013 se reportan anticuerpos contra el DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein 6), una proteína reguladora de los canales de potasio Kv4.2 que participan en la integración de las señales somatodendríticas y la atenuación de la propagación retrógrada del potencial de acción, y que clínicamente se comporta como un síndrome de hiperexcitabilidad neuronal con hiperekplexia, mioclonías, tremor, rigidez, y convulsiones, con una fase prodrómica de pérdida de peso y diarrea (118-120, 135). También en el 2013 la encefalitis con anticuerpos anti receptor GABA B, descrita con encefalitis límbica, síndrome de Morvan, psicosis, movimientos anormales; con descripciones subsecuentes por Ohkawa y Petrit-Pedrol en el 2014 y Pettingill en el 2015 (60).

En el 2014 se registra que la encefalitis contra el Iglion5, una proteína de adhesión celular neuronal con una función no bien dilucidada aún, conlleva un cuadro clínico caracterizado por parasomnias, apnea obstructiva del sueño, estridor, hipoventilación central, demencia, inestabilidad para la marcha, disartria, disfagia, disautonomía, y parálisis supranuclear de la mirada (36, 125, 127, 181). Finalmente, en el 2016, la encefalitis anti-neurexina 3a (36, 115), una molécula de adhesión celular involucrada en el desarrollo y función de las sinapsis, con un cuadro clínico caracterizado por síntomas severos, que recuerdan al de la encefalitis contra el receptor de NMDA con pacientes jóvenes con pérdida de la conciencia, convulsiones, disquinesias, pero sin afectación psiquiátrica ni presencia de teratoma (36, 116).

Una vez considerado como un cuadro extremadamente raro, relacionado al cáncer, y refractario a tratamiento, la encefalitis límbica es ahora conocida como un trastorno autoinmune relativamente frecuente, habitualmente no asociado a tumores, y con variantes clínicas e inmunológicas que responden a la inmunoterapia (14, 85).

3.2.2 ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN COSTA RICA

El primer caso de encefalitis autoinmune en Costa Rica es publicado en el año 2013 por Gutiérrez y Barboza (229), caso manejado en el Hospital Nacional de Niños en el 2011, describiendo un paciente de 9 años que se presentó con crisis convulsivas, alteración de la marcha, mutismo, trastornos del comportamiento y del sueño, hallazgos de pleocitosis linfocitaria del LCR en ausencia de bandas oligoclonales y con serologías virales negativas, un electroencefalograma con enlentecimiento, resonancia magnética cerebral con hallazgos inespecíficos, ausencia de tumor, y confirmación de anticuerpos contra el receptor de NMDA por el Centro de Neuroinmunología y Desórdenes Paraneoplásicos del Hospital Clinic de Barcelona. El paciente presentó una buena respuesta luego del uso de corticoesteroides y ciclofosfamida (229).

En el 2013, un segundo caso de encefalitis autoinmune contra el receptor de NMDA, reportado por Barquero (228, 244), quien describe una paciente con un cuadro atípico de psicosis abordada inicialmente en el Hospital Nacional Psiquiátrico, y luego en el Hospital México, en quien se confirma la sospecha de este diagnóstico con la presencia de anticuerpos anti-NMDAR (228, 244).

Otra publicación es la de Solís y cols. en el 2016 (215), que documentan un caso de una paciente de 29 años con Encefalitis anti-NMDA con detección concomitante de virus por Varicella Zoster en el Hospital San Juan de Dios (215); ese mismo año, Padilla y cols. reportan un caso de encefalitis anti-NMDA posterior a encefalitis por Herpes Virus 6 en el Hospital Calderón Guardia.

En el 2017, Sevilla (245) realiza un estudio prospectivo en el Hospital Nacional de Niños por un periodo de 6 meses describiendo la epidemiología, clínica, y etiología de los pacientes

hospitalizados con encefalitis aguda, documentando dos casos (5%) donde la etiología se determinó como autoinmune (Figura 4) (245).

Posteriormente, ante el mayor reconocimiento del cuadro y la cooperación multidisciplinaria e interhospitalaria se han ido documentado más casos en diferentes centros del país, muchos de ellos con gran complejidad y severidad, por lo que se ha concentrado el manejo de la fase aguda en unidades de alta especialización, como en el caso de la unidad de Neurocríticos de Neurociencias del Hospital Calderón Guardia a cargo de los intensivistas Ignacio Padilla y Gino Navarro.

Una vez considerado como un cuadro extremadamente raro, relacionado al cáncer, y refractario a tratamiento, la encefalitis límbica es ahora conocida como un trastorno autoinmune relativamente frecuente, habitualmente no asociado a tumores, y con variantes clínicas e inmunológicas que responden a la inmunoterapia (14, 85).

Existen entonces pocos reportes de encefalitis autoinmune en Costa Rica. Sin embargo, hasta el momento no se ha publicado una recolección de casos. Este trabajo, de manera ambiciosa intenta describir la población de pacientes con este diagnóstico en nuestro país.

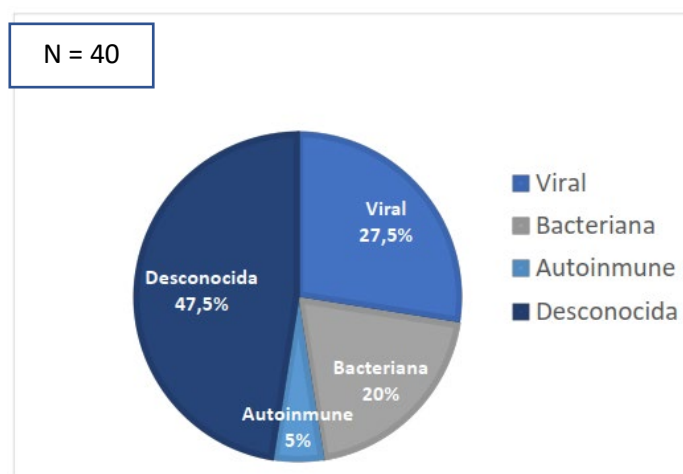


Figura 4. Etiología de las encefalitis agudas en el Hospital Nacional de Niños en el período de marzo a octubre del año 2017. Tomado de *Estudio prospectivo descriptivo sobre la epidemiología, etiología y aspectos clínicos de los pacientes con encefalitis aguda hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños 2017* (Sevilla, F. 2018) (245)

3.3 Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo observacional, de tipo revisión de casos.

3.4 Diseño del estudio

Este estudio es retrospectivo observacional, sin realizar intervenciones clínicas o manipulación de variables, incluyendo pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune diagnosticados por los servicios de neurología de los hospitales México, San Juan de Dios, Calderón Guardia, Maximiliano Peralta, y Nacional de Niños, analizando los datos con el fin de describir el perfil epidemiológico, clínico y el desenlace de los pacientes.

Los pacientes se seleccionaron según se documente el diagnóstico en los expedientes, para lo cual se utilizaron las bases de datos y registros de los diferentes servicios de neurología, así como la revisión extensiva de expedientes catalogados como encefalitis bajo la tipificación internacional del CIE-10, ya que no existe una subdivisión para encefalitis autoinmune. Esto en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018.

Se hizo una revisión de los registros de pacientes egresados de los servicios de neurología que contaban con este: los hospitales Calderón Guardia, Maximiliano Peralta, y Nacional de Niños. Y se solicitó a los servicios de estadística el listado de pacientes con diagnóstico de encefalitis, para la revisión subsecuente en los archivos clínicos.

Los datos de los pacientes se recopilaron en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio, los cuales fueron posteriormente trasladados a una tabla de datos de Excel y de IBM SPSS Statistics, para su posterior procesamiento estadístico.

3.5 Población del estudio

3.5.1 Participantes

Se incluyó la población atendida en los Hospitales México, Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, con el diagnóstico de encefalitis autoinmune en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018.

3.5.2 Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier rango de edad
- Pacientes de ambos géneros: femenino y masculino
- Sin restricción de etnia
- Se incluirán poblaciones vulnerables que cumplan con los criterios de inclusión
- Diagnóstico de encefalitis autoinmune realizado por médico especialista en Neurología

3.5.3 Criterios de exclusión

- Pacientes con un diagnóstico alternativo que explique el cuadro actual: infeccioso, reumatológico, o neoplasia en el sistema nervioso central.

3.5.4 Variables del estudio

Tabla 4. Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Edad en años del paciente al momento del diagnóstico de la enfermedad	Continua	Años
Sexo	Sexo del paciente: hombre o mujer	Categórica	Hombre o Mujer
Procedencia geográfica	Cantón de procedencia del paciente	Categórica	El nombre del cantón de procedencia del paciente
Síntomas prodrómicos	Síntomas de aparición previa a la instauración de los síntomas de encefalitis que incluyen:	Categórica	Ausente o presente

	-Fiebre: temperatura mayor a 38 grados centígrados. -Cuadro gripal: rinorrea, cefalea, odinofagia.		
Trastorno de movimiento	Presencia de trastornos anormales del movimiento como: -Tremor: movimiento oscilatorio, rítmico e involuntario de una parte del cuerpo. -Distonía: contracciones musculares intermitentes o sostenidas que causan movimientos o posturas anormales frecuentemente repetitivas. -Discinesia orofaciales: movimientos anormales de la musculatura orofacial.	Categórica	Ausente o presente Tipo de trastorno de movimiento
Trastorno de memoria operacional	Afección de la memoria operacional: alteración de la memoria de corto plazo inmediata o reciente evidenciada por la incapacidad de retener y recordar una serie de 3 palabras, objetos o números.	Categórica	Ausente o presente
Trastorno conductual o psiquiátrico	Cambios en la conducta del paciente incluyendo: -Confusión: desorientación temporal, espacial, o en persona. -Irritabilidad: cambios espontáneos, rápidos y excesivos del ánimo. -Psicosis: alucinaciones, ideas delirantes.	Categórica	Ausente o presente
Deterioro de la conciencia	Depresión del estado de alerta (somnolencia, estupor, coma) al momento del diagnóstico.	Categórica	Ausente o presente
Crisis convulsivas	Presencia de crisis convulsivas: Crisis mioclónicas, crisis distónicas, tónicas, clónicas, tónico-clónicas.	Categórica	Ausente o presente
Estatus convulsivo	Presencia de una crisis convulsiva de duración mayor a 5 minutos, o la presencia de dos o más crisis convulsivas en un lapso durante el cual el paciente no retorna a su estado previo de conciencia.	Categórica	Ausente o presente
Hipoventilación central	Depresión respiratoria no farmacológica	Categórica	Ausente o presente
Inestabilidad autonómica	Disautonomía: taquicardia, bradicardia, palpitaciones, cambios amplios o bruscos en la presión arterial.	Categórica	Ausente o presente Presentación de
Insomnio	Dificultad para conciliar el sueño o despertares frecuentes.	Categórica	Ausente o presente
Trastorno visual	Alteraciones en la agudeza visual o campimetría.	Categórica	Ausente o presente
Disfunción motora	Pérdida de fuerza muscular a nivel craneal, axial o apendicular.	Categórica	Ausente o presente
Alteración de reflejos	Anormalidad en los reflejos miotáticos Hiporreflexia, hiperreflexia	Categórica	Ausente o presente
Síntomas medulares	Hallazgos clínicos de lesión medular: nivel sensitivo correspondiente a un dermatoma, tetraparesia o paraparesia, disfunción de esfínteres.	Categórica	Ausente o presente
Presencia de tumor	Hallazgo imagenológico (mediante ultrasonido, tomografía o resonancia magnética) de un tumor.	Categórica	Ausente o presente
Pleocitosis de Líquido Céfalorraquídeo	Pleocitosis definida por el hallazgo de más de 10 leucocitos por mm ³	Continua	Conteo de leucocitos por mm ³
Bandas Oligoclonales en líquido cefalorraquídeo	Presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo	Categórica	Patrón de Bandas Oligoclonales
Elevación de marcadores inflamatorios	Elevación de cualquiera de los siguientes marcadores inflamatorios: -Proteína C Reactiva (PCR) -Procalcitonina (PCT) -Velocidad de Eritrosedimentación (VES)	Categórica	Ausente o presente
Marcadores inmunológicos	Positividad de estudios de alguno de los siguientes estudios: Anticuerpos antinucleares (ANA), Factor	Categórica	Positivo o negativo Tipo de marcador elevado

	Reumatoide, Anticuerpos nucleares extraíbles (ENA)		
HIV	Prueba sérica ELISA por HIV: positivo o negativo	Categórica	Positivo o negativo
VDRL	Reactividad de prueba de VDRL sérica	Categórica	Reactiva o No Reactiva
Serologías virales	Positividad en estudios serológicos por virus de la familia Herpes Viridae: CMV, EBV, HSV, HHV6, VZV	Categórica	Positivo o Negativo Tipo de Virus
Resonancia magnética	Hallazgos anormales en la resonancia magnética cerebral	Categórica	Presente o Ausente Descripción de anomalía
EEG	Hallazgos anormales en el electroencefalograma: -Enlentecimiento -Paroxismos -Asimetrías de voltaje -Delta brush	Categórica	Presente o Ausente Tipo de anomalía
Presencia de autoanticuerpos	Presencia de anticuerpos específicos de Encefalitis Autoinmunes: -Anti receptor de NMDA -Anti receptor de AMPA -Anti receptor de GABA-B y GABA-A -Anti LGI1 -Anti Caspr2 -Anti DPPX -Anti IgLON5 -Anti-GlyR -Anti receptor D2 -Anti-mGluR5 -Anti-Neurexina3a	Categórica	Presente o Ausente Tipo o tipos
Tratamiento inmunosupresor: -Uso de terapia de primera línea. -Uso de terapia de segunda línea.	Terapia de primera línea: -Metilprednisolona -Inmunoglobulinas -Plasmaféresis Terapia de segunda línea: -Ciclofosfamida -Metotrexate -Rituximab	Categórica	Tipos de esquema de inmunoterapia utilizados
Respuesta terapéutica a tratamiento inmunosupresor	-Respuesta a la terapia de primera línea: Sí o no -Respuesta a la terapia de segunda línea: Sí o no	Categórica	Presencia o ausencia de respuesta.
Tratamiento anticonvulsivante y respuesta	Uso de los diferentes medicamentos anticonvulsivantes recibidos por el paciente durante el internamiento. Respuesta al tratamiento según el cese de crisis convulsivas: -Sin respuesta -Respuesta parcial -Respuesta completa	Categórica	Nombre de anticonvulsivante Tipo de respuesta.
Días de ventilación mecánica asistida	Número de días de ventilación mecánica en los pacientes que la ameritaron	Continua	Días
Traqueostomía	Necesidad de colocación de traqueostomía durante el internamiento.	Categórica	Presente o ausente
Sonda percutánea de alimentación	Necesidad de colocación de sonda percutánea de alimentación durante el internamiento	Categórica	Presente o ausente
Complicaciones infecciosas	Presencia de complicaciones infecciosas y el tipo: Bacteremia, bronconeumonía, infección de sonda percutánea de alimentación, infección de la vía urinaria.	Categórica	Presente o ausente. Tipo o tipos complicaciones infecciosas
Peor estado funcional	Peor estado funcional durante su estancia hospitalaria dada por la escala funcional de Rankin Modificado (ver Anexo 1)	Categórica	Rankin modificado 0 al 5

Estado funcional al egreso	Estado funcional durante su estancia hospitalaria dada por la escala funcional de Rankin Modificado (ver Anexo 1)	Categórica	Rankin Modificado 0 al 5
Mortalidad	Muerte por cualquier causa durante el internamiento	Categórica	Presente o ausente
Duración del internamiento	Duración del internamiento	Continua	Días

3.6 IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO

Para identificar los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune en el periodo estipulado, se solicitó a los servicios de bioestadística de los diferentes hospitales el listado de pacientes con el diagnóstico de encefalitis de cualquier causa, ya que en la CIE-10 (acrónimo de la Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a edición) no existe un código de tipificación aún para encefalitis autoinmune. Tanto el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, como el Maximiliano Peralta Jiménez, y el Nacional de Niños cuentan con registros de sus pacientes, por lo que se logró en esos casos identificar rápidamente los pacientes con este diagnóstico, y se procedió a realizar una revisión de todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis al egreso hospitalario en los hospitales México y San Juan de Dios.

Dado que el estudio es observacional y retrospectivo se solicitó exención para obtener el consentimiento informado ya que: la investigación no involucra más del riesgo mínimo y los datos que se toman de los expedientes se mantendrán bajo estricta confidencialidad y en un lugar seguro, evitando así el riesgo de su divulgación; siendo esta exención de ningún afecto negativo a los derechos y bienestar de los participantes ya que la índole observacional retrospectiva del estudio implica únicamente se analizarán los datos sin repercutir en el manejo agudo de estos pacientes, sin exponer la información personal de los mismos. Además, existe un compromiso de que la recolección de los datos y el resguardo de los mismos se realizará bajo estricta confidencialidad y seguridad, y no se utilizarán nombres o números de cédula o expediente de los participantes, sino que se asignarán números clave consecutivos, evitando de esta manera el riesgo de divulgación de la información personal de los participantes. En caso necesario, donde se solicite o así lo amerite, se proporcionarán los resultados de este estudio a los participantes, ya que parte del propósito del mismo está el análisis de los datos para mejorar el abordaje de futuros casos de encefalitis autoinmune.

3.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ver Anexo 1.

3.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio comprende la población de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmunes en los diferentes hospitales para el periodo 2013-2018, por lo que no se planteó realizar cálculo de la muestra.

3.9 ALCANCE

Se espera que con la información de este estudio se conozca mejor el desenlace de nuestros pacientes con encefalitis autoinmune, y en base a estos hallazgos se pueda mejorar en el abordaje y lograr mejores resultados en un futuro.

3.10 MEDICIONES Y ESTIMACIONES

Para el análisis estadístico se realizó la herramienta bioinformática IBM SPSS Statistics. Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la distribución de frecuencias de variables demográficas y cualitativas. Para variables continuas se describen promedios con sus respectivas desviaciones estándar.

3.11 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Como estudio de investigación biomédica, el presente trabajo se apega a las normas internacionales de buenas prácticas en investigación bajo los principios de ética médica y la moral, cumpliendo los cuatro principios fundamentales de la bioética.

Primeramente, el principio de autonomía; la autonomía se considera como una condición sustantiva de la realidad humana, las personas tenemos el derecho de aceptar o negar disposiciones y ser responsables de las mismas. En el sector salud es un principio fundamental explicar a cada paciente acerca de su condición y de acuerdo a ella los estudios y tratamientos a ofrecer representando esto una decisión conjunta por el clínico y el paciente. En este estudio, al ser un análisis retrospectivo, se utilizará una base de datos anónima sin exponer números de expediente sino utilizando secuencias distintas para garantizar el derecho de confidencialidad de los datos y la información, siendo de esta manera que no se realiza ninguna intervención activa y por el contrario se busca realizar el análisis de pacientes ya tratados, que en su momento dado aceptaron recibir dichos tratamientos.

Luego el principio de justicia; la justicia existe cuando se restaura el orden del origen y se corrige la desmesura, sin beneficios a una mayoría ni desprotegiendo a los marginados teniendo presente que existe una igualdad entre seres humanos. En el estudio no se excluirán poblaciones vulnerables, se establece una lista de criterios de inclusión y se obtendrá la información de todos los pacientes que cumplan los mismos.

El principio de beneficencia; tenemos la obligación de prevenir o aliviar el daño y siempre otorgar los beneficios al paciente. Por ser un estudio descriptivo de información contenida en expedientes clínicos no existe riesgo a la integridad de ninguno de los pacientes a los que se obtendrá la información y pueden recopilarse recomendaciones, resultado del análisis del estudio que pueden ser beneficiosos a los casos.

Finalmente, el principio de no maleficencia: las obligaciones que derivan de este principio resaltan la importancia de valorar el riesgo/beneficio de las intervenciones realizadas ante cada caso, siempre respetando la integridad física y psicológica de la vida humana. No existe un riesgo por parte de los pacientes a quienes corresponden los expedientes de los cuales se obtendrá la información dado que corresponde a un estudio observacional, así mismo asegurando la confidencialidad de los datos.

Este proyecto fue aceptado por el Comité Ético Científico Central el día 04/03/2019 como el protocolo R018-SABI-00206, y posteriormente inscrito en el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS).

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Desde el primer diagnóstico de encefalitis autoinmune en el país, el manejo de esta patología que frecuentemente es de alta complejidad y severidad, se ha tendido a centralizar en los hospitales que cuentan con servicios de neurología y cuidados críticos. Con el fin de determinar la presencia de anticuerpos de la superficie neuronal se buscó desde la primera sospecha diagnóstica ayuda del equipo del Dr. Dalmau en su laboratorio en el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) para el procesamiento de muestras de suero y LCR, dado que mucho de la investigación del tema se ha originado en este centro localizado en el hospital Clinic de Barcelona, y en la Universidad de Pensilvania, donde participan activamente prominentes figuras de la Neuroinmunología y neurooncología como lo son el Dr. Dalmau, el Dr. Graus, y el Dr. Lancaster.

Una vez que se tiene el diagnóstico o la sospecha de encefalitis autoinmune reuniendo los criterios clínicos y paraclínicos, se procede a iniciar la inmunoterapia, que consiste en dos líneas; la primera es la administración de corticoesteroides y plasmaféresis y/o inmunoglobulinas, y si no hay respuesta una segunda línea con Rituximab y/o Ciclofosfamida. El manejo de crisis convulsivas y trastornos de movimiento es dirigido por neurología, tal como el manejo de las distintas comorbilidades y según su severidad se ha realizado en conjunto con los servicios de cuidados intensivos, donde se vigila y protege la vía aérea, el estado de conciencia, el estado hemodinámico, disautonomía, y el control y resolución de sepsis, así como la realización de traqueostomía en los casos con ventilación mecánica prolongada o persistencia de la alteración de la conciencia, y se toma la decisión de colocación de una sonda percutánea para alimentación.

Durante el periodo de internamiento en aquellos pacientes con persistente alteración de la conciencia, crisis convulsivas, o trastorno del movimiento, se realizan de manera intermitente monitoreos con video electroencefalograma con el fin de descartar estado epiléptico no convulsivo, y actividad epileptogénica. De manera paralela, se realiza un tamizaje exhaustivo por neoplasias. Posteriormente, previo al egreso, en conjunto con fisioterapia se diseña un programa de rehabilitación física y cognitiva con traslado al Centro Nacional de Rehabilitación o bien por consulta externa, acompañado con un seguimiento en la consulta de Neurología para control de

secuelas, tratamiento control con inmunoterapia, vigilancia de recaídas, y tamizaje control por neoplasias.

El primer caso documentado en el país ocurrió en el 2011, publicándose en el 2013, a partir de ahí se han documentado múltiples casos, la mayoría de los cuales se han incluido en este estudio. En total, se revisaron para el periodo incluido en este protocolo de investigación 80 expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalitis en el Hospital México, 64 en el Hospital San Juan de Dios, y 104 en el hospital Nacional de Niños; y adicionalmente se revisaron los registros de pacientes de los servicios de neurología del HCG, HNN, y HMP.

En el Hospital Calderón Guardia se tenía registro de 11 pacientes con el diagnóstico, de los cuales 1 de ellos durante el seguimiento se determinó que la etiología era probablemente viral, y otro caso el cual presentó un cuadro presunto de encefalitis paraneoplásica asociado a un cáncer de mama durante el postoperatorio de una colecistectomía, presentando además una bacteremia, pero mejorando luego de la instauración de antibioticoterapia y cinco sesiones de plasmaféresis, siendo luego trasladada al hospital de Puntarenas para continuar antibioticoterapia, por lo que se perdió el seguimiento de la paciente.

Otros dos pacientes presentaron anticuerpos de superficie neuronal, que se habían solicitado por error, y contaban ya con diagnósticos alternativos, uno de ellos criptococosis meníngea. En el hospital Nacional de Niños se documentaron 6 pacientes con este diagnóstico, sin embargo, uno de ellos correspondía al año 2011, por lo cual no se pudo incluir en el estudio.

El hospital Maximiliano Peralta posee registro de 9 pacientes con egreso de encefalitis autoinmune en la base de datos, 4 de ellos presentaron un diagnóstico alternativo posteriormente y se excluyeron del estudio y otro fue diagnosticado en el año 2012, por lo que no se pudo incluir de acuerdo a los lineamientos del protocolo. En el HSJD se tenía registro de 3 pacientes con este diagnóstico, sin embargo, por extravío de los expedientes en el archivo clínico 2 de estos casos no se pudieron incorporar en el estudio. De la misma manera, en el hospital México, se tenía registro de 5 pacientes, pero 1 de los expedientes estaba extraviado.

En total, de los 266 casos revisados, 34 casos presentaron un diagnóstico presunto de encefalitis autoinmune, sin embargo, se excluyeron 8 casos luego de presentar un diagnóstico

alternativo. De los 26 casos con confirmación de encefalitis autoinmune, se excluyeron, además, 2 casos que se habían presentado previo al 2013 (límite para la inclusión en este trabajo), y 3 casos donde el expediente clínico estaba extraviado. Se logró recolectar entre los 5 diferentes hospitales 21 pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune, 5 pacientes en el Hospital Nacional de Niños, 4 pacientes en el Hospital México, 7 en el Hospital Calderón Guardia, 1 en el Hospital San Juan de Dios, y 4 en el Hospital Maximiliano Peralta. Se tiene conocimiento de otros 3 pacientes con el diagnóstico, que se abordaron en otros hospitales no incluidos en este estudio: el hospital de San Carlos, el hospital de Alajuela, y el hospital de Nicoya. Además, posterior al periodo de inclusión de los pacientes de este estudio se han documentado al menos otros 3 pacientes.

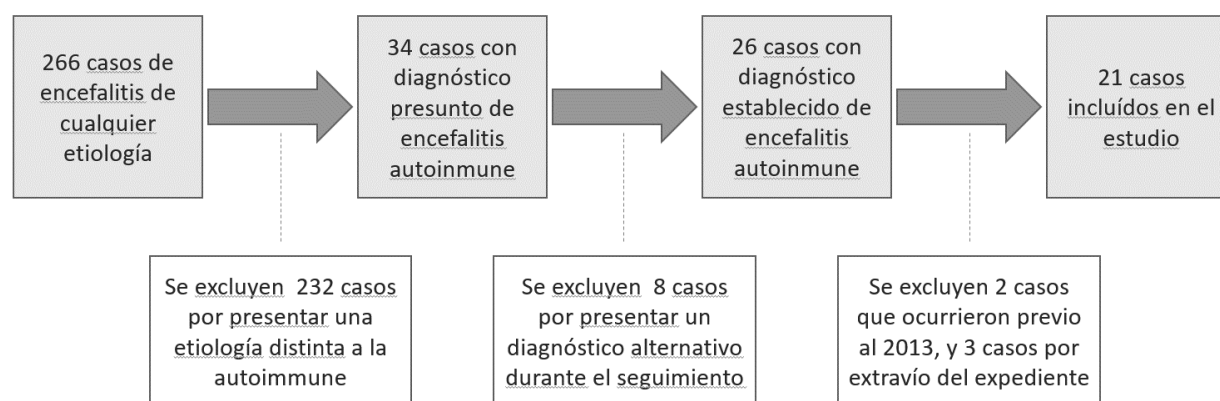


Figura 5. Inclusión de la población.

4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Entre los pacientes incluidos en el estudio el 71.4% (15 de 21 casos) correspondían a mujeres, con un promedio de edad de 22.2 años (rango de 10-49 años). El grupo de pacientes masculinos, de un total de 6 casos (28.6%), tenían un promedio de edad de 14.2 años (rango de 7 a 27 años). El promedio de edad general de los pacientes fue entonces de 19.9 años.

Se documentaron 9 pacientes menores a 18 años (correspondientes al 42.9% de los casos), en los cuales el promedio de edad fue 11.4 años, y de los cuales 6 (28.6% de todos los casos) con

una edad promedio de 9.8 años, manejados por los servicios de neuropediatría del HNN o del HMP.

Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes con encefalitis autoinmune

Características sociodemográficas	Frecuencia
Sexo	
Hombre	6 (28.6%)
Mujer	15 (71.4%)
Edad	
Menores de 18 años	9 (42.9%)
18 años o más	12 (57.1%)
Rango de edad en años	7-49
Media de edad	19.9
Desviación estándar	10.6
Provincia de residencia	
San José	4 (19%)
Alajuela	6 (28.6%)
Cartago	5 (23.8%)
Heredia	3 (14.3%)
Guanacaste	0
Puntarenas	1 (4.8%)
Limón	2 (9.5%)
Hospital de manejo	
Hospital México	4 (19%)
Hospital Calderón Guardia	7 (33.3%)
Hospital San Juan de Dios	1 (4.8%)
Hospital Maximiliano Peralta	4 (19%)
Hospital Nacional de Niños	5 (23.8%)
Año del diagnóstico	
2013	1 (4.8%)
2014	0
2015	1 (4.8%)
2016	3 (14.3%)
2017	11 (52.3%)
2018	5 (23.8%)
Total de pacientes	21

La distribución de los pacientes en el territorio nacional involucró todas las provincias excepto Guanacaste, siendo Alajuela la provincia con mayor número de casos, 6 (28.6%), luego Cartago con 5 casos (23.8%), seguido de San José con 4 casos (19.1%), Heredia con 3 casos (14.3%), Limón con 2 casos (9.5%), y Puntarenas con 1 caso (4.7%).

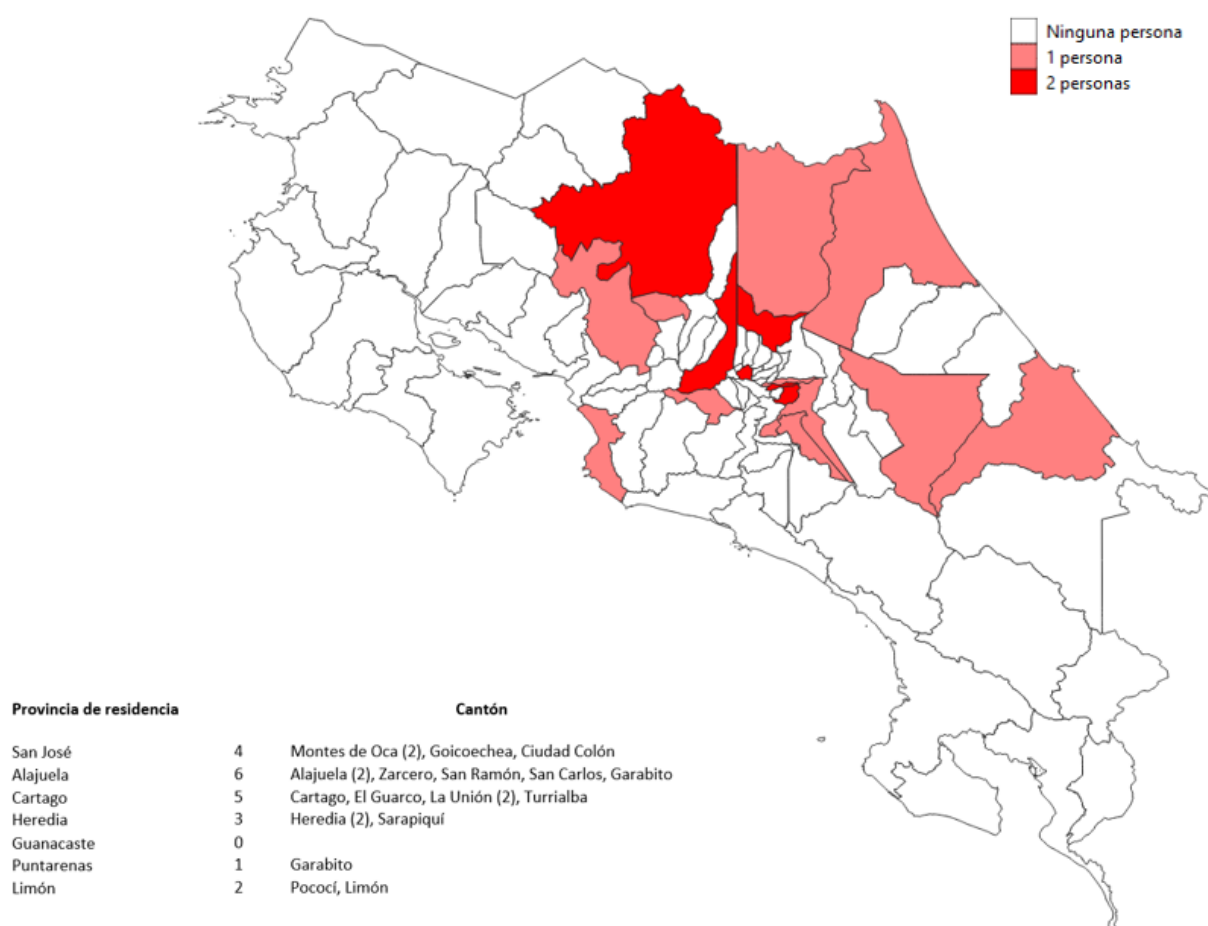


Figura 6. Representación geográfica cantonal de la población de pacientes con encefalitis autoinmune

4.2 COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES

Dentro de esta población de pacientes, únicamente uno de los casos presentaba comorbilidades previas al diagnóstico de encefalitis autoinmune, correspondiente a una paciente de 43 años con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. En otro caso existía seguimiento

por epilepsia de manera reciente, que se consideró como parte del cuadro clínico del paciente. Y en un caso se inició seguimiento concomitante por sospecha de lupus eritematoso sistémico dado la presencia de algunos marcadores inmunológicos como ANA, anticardiolipina, y Coombs positivo, además de hallazgos a la exploración como afección cutánea, y caída de cabello.

4.3 HALLAZGOS CLÍNICOS

El cuadro clínico característico de una encefalitis autoinmune comprende un variado espectro de sintomatología, típicamente síntomas prodrómicos, trastornos de la memoria, trastornos psiquiátricos, crisis convulsivas, trastorno del movimiento, alteración de la conciencia, y disautonomía. Las variables clínicas recolectadas en este estudio se escogieron con base en los cuadros clínicos descritos en la literatura; dichos datos de la población con encefalitis autoinmune se exponen en la tabla 6.

En este estudio se documentaron 10 pacientes con sintomatología prodrómica variada incluyendo: cefalea, mareos, fiebre, malestar general, o síntomas gripales, que ocurrieron en su mayoría en las 2 semanas previas al inicio del cuadro.

En 15 pacientes se documentó algún trastorno de movimiento siendo los más frecuentes las disquinesias (11 pacientes) de tipo facial, orolingual, o mixta; luego las posturas distónicas apendiculares (8 pacientes), la presencia de distaxia (4 pacientes), y rigidez (1 paciente).

En 19 pacientes (90%) se encontró algún tipo de afección cognitiva, principalmente disfunción ejecutiva (15 pacientes), de lenguaje como disartria o disfasia (15 pacientes), y la memoria a corto plazo (13 pacientes). Otro síntoma frecuente fue la presencia de sintomatología psiquiátrica, que ocurrió en 20 pacientes: con hallazgos variados de cambios conductuales y del ánimo como cambios en la personalidad, ansiedad, crisis de pánico, agitación, agresividad, irritabilidad, hipobulia, apatía, anhedonia, afecto lábil, depresión, ideación suicida, catatonia, hipersexualidad, infantilismo, psicosis con alucinaciones visuales y/o auditivas, delusiones, y delirio de persecución.

En 17 pacientes se documentó alteración de la conciencia en diferentes grados de severidad, desde somnolencia, encefalopatía, hasta coma. Se observó crisis convulsivas en 18 pacientes, la mayoría de tipo generalizado y solo en 3 casos focales; de estos pacientes, 8 presentaron estatus convulsivo, 4 de estos evolucionando a estatus superrefractario. Únicamente en 4 pacientes se documentó hipoventilación central. Durante la evolución del cuadro en 10 pacientes se observó algún trastorno del sueño como insomnio, o alteración del sueño-vigilia, y disautonomía en 7 casos. En un caso además se observó paresia facial y de miembro inferior derecho, y en 6 ocasiones se documentó hiperreflexia con 2 casos presentando signo de Babinski y Hoffman.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune

Características clínicas	Frecuencia (n=21)
Síntomas prodrómicos	10 (47.6%)
Fiebre	5 (23.8%)
Cefalea	7 (33.3%)
Síntomas gripales	2 (9.5%)
Malestar general	7 (33.3%)
Trastorno de movimiento	15 (71.4%)
Disquinesias orolinguales	10 (47.6%)
Disquinesias faciales	9 (42.9%)
Distonías apendiculares	8 (38.1%)
Crisis distónicas facio-braquiales	2 (9.5%)
Distaxia	3 (14.3%)
Rigidez	1 (4.8%)
Trastorno Cognitivo	19 (90.5%)
Memoria a corto plazo	13 (61.9%)
Disejecutivo	15 (71.4%)
Lenguaje	15 (71.4%)
Trastornos psiquiátricos	18 (85.7%)
Cambios conductuales	9 (42.9%)
Alucinaciones	7 (33.3%)
Irritabilidad	9 (42.9%)
Agresividad	7 (33.3%)
Labilidad emocional	4 (19%)
Delusiones	2 (9.5%)
Abulia	1 (4.8%)
Catatonia	1 (4.8%)
Trastornos del ánimo	18 (85.7%)
Ansiedad	8 (38.1%)
Crisis de Pánico	3 (14.3%)
Sintomatología depresiva	9 (42.9%)

Intento de autoeliminación	1 (4.8%)
Alteración de la conciencia	17 (80.9%)
Crisis convulsivas	18 (85.7%)
Generalizadas	16 (76.2%)
Focales	4 (19%)
Status convulsivo	8 (38.1%)
Status superrefractario	4 (19%)
Hipoventilación Central	4 (19%)
Inestabilidad Autonómica	7 (33.3%)
Trastorno del Sueño	10 (47.6%)
Hiperreflexia	5 (23.8%)
Babinski	2 (9.5%)
Ventilación mecánica asistida	10 (47.6%)
Cuidados en Unidad de Terapia Intensiva	14 (66.7%)

4.4 HALLAZGOS PARACLÍNICOS

Los hallazgos de los estudios de laboratorio, imágenes, y neurofisiológicos en estos pacientes permitieron orientar el diagnóstico y además determinar el subtipo de encefalitis autoinmune según el anticuerpo neuronal. Los datos recolectados se muestran en la tabla 7.

El primer estudio que se realiza en los pacientes con clínica de encefalitis luego de descartar contraindicaciones con neuroimágenes y valoración del fondo de ojo es una punción lumbar, en búsqueda de pleocitosis linfocitaria, definida como más de 5 leucocitos/ μ L; hiperproteinorraquia, que se define como proteínas en una cantidad mayor a 45 mg/dL; y síntesis intratecal de bandas oligoclonales, demostrada por los patrones de bandas oligoclonales tipo 2 y 3. En esta población inicialmente se documentó pleocitosis en 9 de los 21 pacientes (42.8%), con un valor promedio de 29.7 leucocitos/ μ L (rango de 8-95 leucocitos/ μ L) con una desviación estándar de 29.8. Por su parte, se documentó hiperproteinorraquia en 6 de los 21 pacientes (28.6%), elevándose únicamente en 2 de los 9 pacientes con pleocitosis, y en 4 de los pacientes con conteo leucocitario de LCR normal.

En 7 pacientes de los 21 se realizó además estudio por bandas oligoclonales en suero y LCR, determinándose síntesis intratecal de bandas oligoclonales en cinco de los casos al documentar un patrón tipo 2, mientras que en los otros dos casos se documentaron un patrón tipo 1 (ausencia de bandas oligoclonales en el suero y LCR) y un patrón tipo 4 (bandas oligoclonales idénticas en suero y LCR). En 3 de los casos de síntesis intratecal de BOG no existía pleocitosis o hiperproteíorraquia y no se logró determinar anticuerpos autoinmunes, en un caso se observó pleocitosis, y en el otro hiperproteíorraquia. Además, se realizaron estudios moleculares por serologías virales y se descartaron patógenos bacterianos, hongos y micobacterias. Únicamente en un caso se determinó positividad por un virus, un caso de herpes virus 6, que precedió el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR.

El reporte o valoración de la resonancia magnética cerebral se logró recolectar en 18 de los 21 casos del estudio, para los cuales se documentaron hallazgos normales en 6 casos, en uno de ellos se realizó posteriormente un SPECT y se documentaron hallazgos de encefalitis límbica. En un caso la resonancia magnética mostró hallazgos inespecíficos de gliosis subcortical. Y en los 12 casos restantes se documentaron hallazgos propios de encefalitis, mostrando aumento de la señal FLAIR/ T2 y /o DWI, con afección principal de estructuras límbicas unilateral o bilateral como hipocampo (7 casos, 5 de ellos con afección bilateral, y 2 con afección izquierda), amígdala (en 2 casos, uno izquierdo, el otro bilateral), corteza temporal (en 4 casos, 3 de manera bilateral, uno con afección izquierda), ínsula (en dos casos, uno bilateral, el otro derecho); pero también de lóbulos frontales (tres casos, uno bilateral, uno derecho, y el otro izquierdo), occipital (bilateral en un caso), ganglionar (un caso con afección lenticular bilateral), tálamo (un caso), cerebelo (un caso), realce meníngeo (un caso); y atrofia hipocámpica (en un caso).

El electroencefalograma se logró recolectar en 20 de los archivos clínicos de los pacientes. En 3 de los casos el EEG inicial se documentó como normal, con hallazgos anormales en los otros 17 casos. Las anormalidades más frecuentemente encontradas fueron ritmos lentos (en 15 de los casos) de manera difusa o focal, y actividad epileptogénica (en 9 casos). Hallazgo claro de Delta Brush se documentó únicamente en un caso, correspondiente a una encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR.

Inicialmente en 9 de los pacientes se documentó elevación de algún marcador inflamatorio: PCR, VES, o Procalcitonina, sin asociar sepsis. De la misma manera se descartó en todos los pacientes HIV, y sífilis. En todos los pacientes se realizaron estudios de marcadores inmunológicos documentándose en 3 casos positividad por ANA, uno de ellos además con presencia de anticardiolipina y seguimiento posterior por sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico, en los otros 2 casos no se documentaron otros marcadores, descartándose enfermedades reumatológicas concomitantes.

En la población estudiada luego de exhaustivos estudios por neoplasias que incluyeron ultrasonido pélvico y ginecológico, tomografía toraco-abdomino-pélvica, e incluso PET scan, se documentó la presencia de tumor (teratoma ovárico) únicamente en dos pacientes, en ambos casos mujeres con hallazgo de anticuerpos contra el receptor de NMDA. En ambos casos se realizó resección tumoral. En otros dos casos se documentaron lesiones benignas: un hemangioma hepático en una paciente con encefalitis autoinmune seronegativa, y un nódulo pulmonar idiopático en otra paciente con encefalitis anti-receptor de AMPA.

Se realizaron estudios para determinar la presencia de anticuerpos de encefalitis autoinmune en 18 de los casos, en los otros tres no se estableció claramente si las muestras fueron tomadas y procesadas. En la mayoría de los casos donde se realizaron estos estudios las muestras fueron valoradas por el laboratorio IDIBAPS en el Hospital Clinic de Barcelona, y un pequeño número en nuestro país en el laboratorio de inmunología del hospital Calderón Guardia a cargo del Dr. Retana. De estos pacientes, 14 resultaron positivos por alguno de los anticuerpos extracelulares conocidos; trece de estos resultaron con positividad por un anticuerpo: 10 de ellos con presencia de reactividad contra el NMDAR, un caso contra el AMPAR, uno contra LGI1, y uno contra Neurexina 3a; y en un caso se documentó la presencia de dos anticuerpos: anti-NMDAR y anti-AMPAR. Y los cuatro casos restantes fueron manejados como encefalitis autoinmunes seronegativas.

Tabla 7. Características paraclínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune

Características paraclínicas	Hallazgo
------------------------------	----------

LCR sugestivo de encefalitis (n=21)	16 de 21 casos (76.2%)
Pleocitosis linfocitaria en el LCR	8 (29,7 leu/ μ L \pm 29,8)
Hiperproteinorraquia	6 (67.5 mg/dL \pm 23,1)
Síntesis intratecal de bandas oligoclonales	5 de 7 casos (71.4%)
Anormalidades en resonancia magnética cerebral (n=18)	12 de 18 casos (66.7%)
Anormalidades en electroencefalograma (n=20)	16 de 20 casos (80%)
Presencia de Tumor (n=21)	2 (9.5%)
Teratoma ovárico	2 (9.5%)
Presencia de anticuerpos de superficie neuronal (n=18)	14 de 18 casos (77.7%)
Anti-NMDAR	10 (55.5%)
Anti-AMPA	1 (5.5%)
Anti-NMDAR y anti-AMPA	1 (5.5%)
Anti-LGI1	1 (5.5%)
Anti-Neurexina 3a	1 (5.5%)
Marcadores inmunológicos (n=21)	3 de 21 casos (14.3%)
ANA	3 (14.3%)
Anticardiolipina	1 (4.8%)
COOMBS positivo	1 (4.8%)
Elevación inicial de marcadores inflamatorios (n=21)	9 de 21 casos (42.9%)
VES	3 (14.3%)
PCR	6 (28.6%)
PCT	2 (9.5%)
Hiponatremia (n=21)	1 de 21 casos (4.8%)

4.5 RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DESENLACE

La población completa en este estudio recibió algún tipo de inmunoterapia. Los 21 pacientes recibieron inmunoterapia de primera línea: metilprednisolona, inmunoglobulinas IV, plasmaféresis, o alguna combinación de estos. En 11 casos se utilizó además inmunoterapia de segunda línea: incluyendo Rituximab, ciclofosfamida, metotrexate, o una combinación de estos agentes.

Tabla 8. Inmunoterapia utilizada en los pacientes con encefalitis autoinmune

Inmunoterapia	Pacientes (n=21)
Primera Línea	21 (100%)
Metilprednisolona	19 (90.5%)
Inmunoglobulinas IV	15 (71.4%)
Plasmaféresis	12 (57.1%)
Segunda Línea	11 (52.4%)
Ciclofosfamida	5 (23.8%)
Rituximab	10 (47.6%)
Metrotexate	2 (9.5%)

La respuesta clínica a la inmunoterapia fue valorada por los médicos tratantes tomando en consideración la mejoría en la conciencia, control de crisis convulsivas, mejoría del trastorno del movimiento, y la recuperación funcional medida por medio de la escala de Rankin modificado. En algunos de los casos donde la afección era leve-moderada, a pesar de no haber una recuperación significativa luego de la primera línea se planteó el uso de inmunoterapia de mantenimiento, y observar de manera ambulatoria. En la población pediátrica del Hospital Nacional de Niños, tres de los pacientes presentaron una buena respuesta con la combinación de metilprednisolona e inmunoglobulina, sin embargo, se procedió de todas maneras a una segunda línea de terapia con Rituximab para prevenir recaídas.

El tratamiento inicial en la mayoría de los casos (19 pacientes), fue metilprednisolona, en los otros dos casos por los contextos de severidad y comorbilidades, se inició el tratamiento con plasmaféresis en uno, e inmunoglobulinas IV en el otro. En 18 casos se utilizó una combinación de tratamientos de primera línea, siendo la excepción dos casos donde se utilizó únicamente tratamiento con metilprednisolona y se observó una buena respuesta, y otro donde se inició como primer tratamiento plasmaféresis ameritando luego terapia de segunda línea. En 11 de estos pacientes se utilizó una combinación de dos tratamientos de primera línea: en 7 casos se utilizó metilprednisolona e inmunoglobulinas IV, en 3 casos metilprednisolona y plasmaféresis, y en otro caso inmunoglobulinas y plasmaféresis. Mientras que en 7 casos se utilizaron los tres tratamientos de primera línea.

De los 10 pacientes que obtuvieron una buena respuesta únicamente con el uso de terapia de primera línea, 5 utilizaron una combinación metilprednisolona/ inmunoglobulinas/ plasmaféresis, cuatro de los cuales tuvieron una buena respuesta luego de la plasmaféresis, mientras que en el otro caso se dejó terapia de mantenimiento oral, para luego recibir nuevamente tratamiento con terapia de primera línea y mejorar su respuesta. En 2 pacientes se utilizó la combinación metilprednisolona/ inmunoglobulinas con buena respuesta luego de la IGIV; en un caso metilprednisolona/ plasmaféresis, con buena respuesta luego de la plasmaféresis; en un caso IGIV y plasmaféresis con buena respuesta luego de la plasmaféresis; y en 2 casos únicamente metilprednisolona. De esta manera, en este grupo que no ameritó una segunda línea de inmunoterapia, el tratamiento de primera línea que resultó más frecuentemente en una buena respuesta fue la plasmaféresis, con 6 pacientes. Al considerar los tres pacientes manejados en el HNN que tuvieron una buena respuesta luego de la combinación de metilprednisolona e IGIV y luego recibieron además Rituximab, se tienen entonces cuatro casos donde se observó una buena respuesta con la IGIV, y cuatro casos donde se consideró una buena respuesta luego de la terapia con metilprednisolona.

De los 11 pacientes en que se procedió a una segunda línea de tratamiento, se administró Rituximab en diez casos, ciclofosfamida en cinco, y metrotexate en dos. De estos, en seis sujetos se utilizó únicamente un agente de segunda línea: 5 pacientes con Rituximab, y 1 con ciclofosfamida. Mientras que se utilizó una combinación de ciclofosfamida y Rituximab en 3 casos, metrotexate y Rituximab en 1 caso, y la combinación de ciclofosfamida, metrotexate, y Rituximab en otro paciente. De los 11 pacientes que utilizaron segunda línea de terapia, se observó una buena respuesta en 8 de los 10 pacientes que utilizaron Rituximab, y en 2 de 4 de los que utilizaron ciclofosfamida. En 3 casos luego del internamiento se tomó la respuesta como parcial, en uno de ellos a pesar de utilizar 6 tratamientos, en otro a pesar de utilizar 5 diferentes terapias, y en el otro 3.

Tabla 9. Respuesta a la inmunoterapia

Tipo de tratamiento	Respuesta		
	Nula	Parcial	Buena

Línea 1

Metilprednisolona	9	6	4
IGIV	7	4	4
Plasmaféresis	1	4	6

Línea 2

Ciclofosfamida		3	2
Metrotexate		2	
Rituximab		2	8

Al considerar el peor mRS durante el internamiento (cuadro XJSHJS), se observó en la mayoría de los casos un rango de mayor severidad, con mRS 3-5 en 19 pacientes (15 casos con mRS 5, 1 caso con mRS 4, y 3 casos con mRS 3). De estos pacientes con mayor severidad de su cuadro 12 tenían al momento de egreso un mRS favorable de 2 o menos (11 casos con mRS de 1, y 1 caso con mRS de 2). Para los 15 pacientes con un peor Rankin de 5 se observó un buen resultado (mRS igual o menor a 2) en 8 de estos (mRS 1 en 7 casos, mRS 2 en 1 caso), mientras que en otros 6 se observó algún grado de dependencia (mRS 3 en 2 casos, mRS 5 en 4 casos), y en un caso la muerte.

Tabla 10. Evolución clínica según la condición de mRS al egreso con respecto al peor mRS registrado

Peor mRS	mRS_Egreso						Total de pacientes
	0	1	2	3	5	6	
1	1	0	0	0	0	0	1
2	0	1	0	0	0	0	1
3	0	3	0	0	0	0	3
4	0	1	0	0	0	0	1
5	0	7	1	2	4	1	15
Total	1	12	1	2	4	1	21

Al considerar aquellos pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos identificados, el grupo predominante es el de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR, con 11 pacientes, uno de estos además con anticuerpos anti-AMPA. De estos, en 8 casos el peor estado funcional fue de mRS 5, en dos casos mRS 3, y en uno un mRS 2. Al momento de egreso, en 6 casos el mRS fue 1, en 4 casos el mRS fue 5, y en el caso donde se observaron además los anticuerpos contra el AMPAR el mRS final fue 6.

En las dos ocasiones en que se documentaron anticuerpos anti-AMPA las pacientes presentaron de manera inicial un cuadro severo, con un Rankin modificado de 5. En uno de estos casos, donde coexistían anticuerpos anti-NMDAR, el desenlace fue fatal para un mRS 6. En el otro caso se observó una buena evolución, presentando un mRS al momento de egreso de 1. En el caso donde se reportó la presencia de anticuerpos contra LGI1, la paciente presentó como peor mRS un 5, evolucionando luego al momento de egreso a un 2. En el caso que se documentó encefalitis anti-Neurexina3a la paciente presentó en su evolución clínica un peor mRS de 5, y al momento de egreso un mRS de 1.

De los 18 pacientes en que se observaron crisis convulsivas, en 16 se documentó un electroencefalograma anormal, caracterizado principalmente por actividad de ondas lentas, y en algunos casos actividad epileptogénica. En promedio, estos pacientes utilizaron 3.72 (rango de 1-13) medicamentos anticonvulsivantes durante el internamiento. En los 8 pacientes que se observó estatus convulsivo, el promedio de anticonvulsivantes fue 5.75 (rango de 2-13), reportándose en promedio un peor estado funcional de mRS de 5 puntos en 7 de ellos y de 1 en el otro; y al momento de egreso un mRS 6 en una paciente, mRS 5 en tres pacientes, mRS 3 en un paciente, mRS 2 en paciente, mRS 1 en un paciente, y mRS 0 en otro paciente. En el grupo que presentó estatus superrefractario (4 casos) el promedio de medicamentos anticonvulsivantes fue de 6.25 (rango de 3-10), con un peor estado funcional mRS 5, y al momento de egreso 3 de estos mantuvieron un mRS de 5, y el otro caso falleció para un mRS de 6.

Los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentaron en 10 de 11 casos crisis convulsivas (incluyendo la paciente con anticuerpos duales contra NMDAR y AMPAR), y en 4 casos estatus convulsivo, evolucionando todos a estatus superrefractario. En el caso de encefalitis anti-AMPA solo se documentaron crisis psicógenas. En la paciente con autoinmunidad LGI1, se observó también estatus convulsivo que fue controlado rápidamente, sin embargo, para obtener control de las crisis se probó el uso de 13 diferentes anticonvulsivantes. Y en el caso de encefalitis anti-neurexina 3a se observaron crisis convulsivas, pero no estatus convulsivo.

Se utilizaron múltiples medicamentos anticonvulsivantes para el control y mantenimiento de las crisis incluyendo fenitoína, carbamazepina, valproato, topiramato, gabapentina, lamotrigina,

levetiracetam, lacosamida, fenobarbital, clobazam, primidona, diazepam, lorazepam, y clonazepam. Como se observar en el cuadro 7, los medicamentos más utilizados fueron PHT, CBZ, VPA, LMG, y LEV. Observándose en promedio una mejor respuesta con el uso de la carbamazepina, el valproato, y el clobazam, al compararse con los demás AEDs.

Tabla 11. Respuesta al tratamiento anticonvulsivante

Anticonvulsivante	Respuesta			Total
	Nula	Parcial	Buena	
PHT	5		4	9
CBZ	4		7	11
VPA	5		7	12
TPM		1		1
GBP	2	1	1	4
LMG	4		2	6
LEV	2	2	2	6
LAC	2			2
PB	3			3
CLB	1		1	2
DZP	3		2	5
LZP	1			1
CLZ	3			3
PRD	2			2

4.6 ESTANCIA HOSPITALARIA Y COMPLICACIONES

El tiempo de internamiento de la población de este estudio varió de 12 a 168 días, para un promedio de 48.4 días. En aquellos que recibieron segunda línea de tratamiento el promedio de internamiento fue 64.4 días. En los pacientes con encefalitis anti-NMDAR el promedio fue 55.3 días. En el caso de encefalitis anti NMDAR y anti AMPAR se observó el mayor tiempo de internamiento: 168 días. En el paciente con encefalitis anti-AMPAR fue 48 días, en el caso de encefalitis anti-LGI1 24 días, y en el caso de la encefalitis anti-neurexina 3a 32 días. Si se considera el grupo de pacientes que presentó estatus convulsivo se observa un promedio de 113 días de internamiento.

Debido a la severidad de los cuadros clínicos 14 casos ameritaron cuidados en unidades de terapia intensiva, 9 de los 21 pacientes de este estudio ameritaron ventilación mecánica en un promedio de 36.5 días (1-131 días). En aquellos pacientes que presentaron estatus convulsivo el promedio de la duración de la ventilación mecánica fue 38.2 días, y en los que además progresaron a estatus superrefractario el promedio de tiempo de ventilación mecánica fue 74 días. Seis de los 11 pacientes con encefalitis anti-NMDAR ameritaron VMA por un promedio de 52.5 días, incluyendo la paciente con anticuerpos duales anti-AMPA y anti-NMDA que ameritó VMA durante 131 días. El caso de encefalitis anti-LGI1 ameritó ventilación mecánica por un periodo de 8 días, el de encefalitis anti-neurexina 3a por 3 días, y en el otro caso, una encefalitis autoinmune sin determinación de anticuerpos, ameritó por 2 días VMA. A seis de los 9 que estuvieron en ventilación mecánica se les realizó traqueostomía, previendo periodos largos de VMA e internamiento, ante la gravedad de su cuadro clínico que se reflejó finalmente en todos excepto un caso (con un mRS de 1) en un mRS al egreso ≥ 5 .

Dentro de las complicaciones observadas en estos pacientes se documentaron las infecciosas, siendo predominante las infecciones de vía respiratoria inferior: bronconeumonía asociada al ventilador y bronconeumonía nosocomial, que ocurrieron en 10 pacientes; infección del tracto urinario en 4 pacientes, bacteremia en 3 casos, infección del sitio de inserción de la sonda de alimentación percutánea PEG en un caso, y gastroenteritis en otro caso. Siete de los pacientes que utilizaron segunda línea de inmunoterapia presentaron al menos una complicación infecciosa. Y se observó también que las complicaciones infecciosas ocurrieron en mayor frecuencia en los pacientes que tuvieron los periodos de internamiento más prolongados.

A pesar de las múltiples complicaciones infecciosas, los periodos prolongados de internamiento, inmunosupresión, y de los cuadros clínicos frecuentemente graves con alteración de la conciencia, estatus convulsivo, trastorno del movimiento, y sintomatología psiquiátrica, únicamente se reportó un fallecimiento, que se adjudicó a una complicación respiratoria asociada a la traqueostomía de la paciente.

Tabla 12. Desenlace clínico de los pacientes con encefalitis autoinmune

Desenlace	Pacientes (n=21)
Ventilación mecánica asistida	10 (47.6%)
Traqueostomía	6 (28.6%)
Días de VMA	32.9
Status convulsivo	6
Status superrefractario	4
Depresión de la conciencia	7
Hipoventilación central	4
Complicaciones infecciosas	8
Sonda de alimentación PEG	3 (14.3%)
Infección asociada al PEG	1 (4.8%)
Complicaciones infecciosas	11 (52.4%)
Bronconeumonía	10 (47.6%)
Bacteremia	3 (14.3%)
Infección del tracto	4 (19%)
Promedio de días de estancia hospitalaria	48.43
Rango	12-168
Rankin modificado al egreso	
mRS 0	1 (4.8%)
mRS 1	12 (57.1%)
mRS 2	1 (4.8%)
mRS 3	2 (9.5%)
mRS 4	0
mRS 5	15 (71.4%)
Mortalidad	1 (4.8%)

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Este estudio observacional retrospectivo permitió la recopilación de datos de las variables clínicas, paraclínicas, así como de la respuesta y del desenlace de la población de pacientes con encefalitis autoinmune durante su manejo agudo hospitalario, permitiendo su caracterización, y pretendiendo únicamente la descripción de estas variables.

Se debe notar también que, el abordaje realizado en los diferentes hospitales incluidos en este estudio, fue muy similar; siguiendo de manera general las recomendaciones establecidas en la literatura, tanto para la evaluación diagnóstica y exclusión de diagnósticos diferenciales, como para la inmunoterapia de primera y segunda línea, de mantenimiento, y el tamizaje por neoplasias.

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En la sección de resultados de este trabajo se describieron las características epidemiológicas de 21 pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune que se incluyeron de cinco diferentes Hospitales: México, Calderón Guardia, San Juan de Dios, Maximiliano Peralta, y Nacional de Niños, en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018. Se documentaron 15 pacientes de 21 casos con sexo femenino con el diagnóstico de encefalitis autoinmune, aproximadamente el 70% de los casos, que refleja la mayor frecuencia con que se documenta esta entidad en el sexo femenino, y similar a lo esperado al menos para la población de pacientes con encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor de NMDA (prácticamente la mitad de los pacientes en este estudio), estimada en 80% en la literatura (2).

La edad promedio documentada fue de 19.9 años, con pacientes en un rango de edad de 8 a 49 años, similar a lo reportado en la bibliografía, ya que la encefalitis anti-NMDAR es a predominante y tiene como población afectada a jóvenes entre 12 y 45 años de edad, con un promedio de edad de 21 años en la literatura, y en este trabajo de 16.3 años. Las pacientes con encefalitis anti-AMPA fueron en promedio de menor edad (33 años) a las reportadas en la literatura (56 años). En el caso de la encefalitis anti-LGI1 fue la paciente de mayor edad (49 años) que coincide con una mayor edad reportada en la literatura en este grupo de pacientes (64 años) (56).

A pesar de que en el país la referencia de casos como estos generalmente se hace en base con los lineamientos de atracción hospitalaria establecidos por la seguridad social, en esta entidad no siempre ocurrió así, ya que en ocasiones por plétora de servicio, disponibilidad de

cuidados especializados neurocríticos y por la experiencia de los tratantes, se observó una tendencia al manejo de un mayor número de pacientes en el Hospital Calderón Guardia, donde se han manejado pacientes de prácticamente todas las provincias. Existe mayor frecuencia de aparición de casos en la provincia de Alajuela, con 6 casos, e incluso un sétimo caso que residía recientemente en San José por motivos laborales; seguido de Cartago con 5 casos, y de Heredia y San José con 4 casos cada uno. Este hallazgo puede obedecer al sesgo de que la presencia de un mayor número de especialistas en neurología en estas provincias permitiera un mayor reconocimiento de la entidad. Es importante denotar que casi la mitad de los casos se originaron en cantones rurales como Pococí, Sarapiquí, Zarcero, San Ramón, San Carlos, Garabito, y Turrialba, aunque no hay ninguna descripción con respecto a esto en la literatura.

Llama la atención el mayor número de pacientes diagnosticados en el año 2017, once casos, con respecto a los demás años de este estudio, con cinco en el 2018, en el 2016 tres, en el 2015 uno, y en el 2013 otro. Se puede conjeturar que en ese año hubo una mayor concientización sobre esta enfermedad, aunque en el país se han documentado casos desde el año 2011. Podría plantearse también que existió talvez algún cuadro viral en común que despertó la reacción de autoinmunidad, sin embargo, en estos pacientes solo una minoría presentó un cuadro prodrómico, aunque un cuadro sintomático leve podría haber pasado desapercibido por los pacientes o familiares. O simplemente obra del azar, y que probablemente media el hecho de que las encefalitis autoinmunes son raras y aún siguen siendo una patología desconocida para un gran número de clínicos pasando entonces desapercibida y subdiagnosticada. Existen al menos tres casos más de encefalitis autoinmunes que se documentaron luego del periodo contemplado por este trabajo, dos casos que correspondían a los años 2011 y 2012 también fuera del periodo de estudio, y tres casos más donde no se logró recolectar la información por extravío de expedientes.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La descripción clínica denotada en las variables de este estudio describe los principales síndromes documentados en las encefalitis autoinmunes, incluyendo: encefalitis límbica;

encefalitis anti-NMDAR; encefalitis anti-LGI1; y encefalitis inespecífica como en anti-AMPA y anti-neurexina 3a; los 4 tipos de anticuerpos que se documentaron en este trabajo.

Aproximadamente la mitad de los pacientes reportaron alguna sintomatología prodrómica, como malestar general, cefalea, sintomatología gripal, o fiebre. En este estudio se documentó en 5 pacientes con encefalitis anti-NMDAR incluyendo el caso con anticuerpos duales anti-NMDAR y anti-AMPA, también el caso de encefalitis anti-LGI1, dos casos de encefalitis autoinmune seronegativa, y en dos de los casos donde no se determinaron anticuerpos. Estos hallazgos también se ajustan a lo dictado en la literatura para las encefalitis anti-NMDAR, donde puede ocurrir como la primera fase de la enfermedad, no así en el cuadro de autoinmunidad LGI1 (82, 83) .

Con respecto a la afección cognitiva, que ocurrió en casi todos los pacientes, es de notar que más de la mitad aquejaron afección de la memoria a corto plazo, algo que ocurrió tempranamente en el curso de la enfermedad, y que se observa usualmente en las encefalitis límbicas. Los trastornos del lenguaje incluyendo disartria y disfasia fueron un hallazgo muy frecuente, al igual que los trastornos disejecutivos, cambios que denotan la afección global de las encefalitis autoinmunes.

La sintomatología psiquiátrica también se documentó de manera frecuente y variada incluyendo psicosis con alucinaciones visuales, auditivas, y mixtas; delusiones, trastornos conductuales, irritabilidad, agresividad, mutismo, hipersexualidad, infantilismo, y labilidad emocional. Esto es respaldado en la literatura, y se evidencia en el hecho de que muchos de los pacientes tienen como primer contacto médico a los servicios de psiquiatría, y aunque no fue explícito en algunas de las historias clínicas, en un pequeño número de pacientes sí se hizo esa observación. Además, en la mayoría de los pacientes se buscó ayuda por parte del servicio de psiquiatría para el manejo y control de estos síntomas.

Los trastornos anímicos como ansiedad, crisis de pánico, y los síntomas depresivos fueron también frecuentes, parte del espectro extendido de sintomatología psiquiátrica, y hallazgo reportado en la literatura. Esto resulta importante porque debe abordarse integralmente y de manera farmacológica, solicitando apoyo de los servicios de psiquiatría, ya que en algunos casos

los síntomas pueden ser severos, como en uno de los pacientes del estudio donde se reportó un intento de autoeliminación en el inicio de la fase aguda.

Los trastornos de movimiento que se reportaron en el estudio en su mayoría, son los descritos para estas entidades, incluyendo las documentadas en encefalitis anti-NMDAR como las disquinesias orofaciales y posturas distónicas apendiculares. De igual manera se observaron crisis distónicas facio-braquiales como las descritas en la encefalitis LGI1. Además, se describió en pocos casos distaxia apendicular y truncal que no es un hallazgo característico de estas encefalitis. En otro caso se reportó rigidez, y aunque el hallazgo correspondía a una paciente con encefalitis anti-NMDAR, en casos donde exista sintomatología extrapiramidal se debe considerar la posibilidad de encefalitis de ganglios basales con anticuerpos anti-D2R, aunque el kit de ensayo celular diagnóstico que se utiliza en nuestro país no incluye esta entidad.

En una mayoría de pacientes también se documentaron crisis convulsivas, principalmente crisis generalizadas, como crisis tónicas, o tónico clónicas. Esto es lo esperable de acuerdo a la literatura en un cuadro encefalítico donde la afección tiende a ser generalizada, sin embargo, puede ocurrir con restricción a algunas regiones, y por eso también se observan crisis focales, y no se puede descartar que algunas de estas crisis denotadas como generalizadas pudieron ser crisis focales con extensión bilateral. Prácticamente en la mitad de estos pacientes se observó en algún momento estatus convulsivo, que resolvió con medidas farmacológicas agudas, sin embargo, en 4 casos se reportó progresión a estatus superrefractario, que tiene como causante diferencial las encefalitis autoinmunes. La presencia de hipoventilación central e inestabilidad autonómica se documentó en pocos pacientes, un hallazgo que se ha descrito principalmente en las encefalitis anti-NMDAR.

Prácticamente todos los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentaron el cuadro clínico característico de la enfermedad, con alguna sintomatología prodrómica en un poco menos de la mitad de los casos, y prácticamente en casi todos los pacientes trastorno de movimiento, afección cognitiva y psiquiátrica, y crisis convulsivas. En la mitad hubo afección de la conciencia, inestabilidad autonómica, y una evolución más severa, asociando internamientos prolongados,

ventilación mecánica, mayor número de complicaciones infecciosas, y un peor desenlace funcional.

En el caso de la paciente con encefalitis anti-LGI1 el cuadro descrito se ajustó también a la literatura, con un cuadro de instauración más crónica (más de 3 meses) con afección cognitiva, y hallazgos característicos de crisis convulsivas de difícil manejo, distonías facio-braquiales, e hiponatremia. En el caso de encefalitis anti-AMPA se observó un cuadro caracterizado por encefalitis límbica con afección cognitiva, incluyendo la memoria operacional, también cambios conductuales, alucinaciones, alteración del sueño, y afección de la conciencia; lo cual se apega a lo reportado en los diferentes estudios. Mientras tanto, en el caso de encefalitis anti-neurexina 3a se observó un cuadro menos aparatoso con crisis convulsivas y cambios conductuales.

Estos hallazgos apoyan los síndromes clínicos en las autoinmunidades por anticuerpos de superficie neuronal, al presentar características epidemiológicas y clínicas acordes a lo que se ha publicado. Esto debe considerarse como un aliciente para que en el abordaje de pacientes con encefalitis consideremos los síndromes clínicos de distintos anticuerpos y se realice su búsqueda posteriormente. Además, es de denotar que la afección cognitiva (trastornos de la memoria y disfunción ejecutiva), alteración conductual y psiquiátrica, crisis convulsivas, alteración de la conciencia, y trastornos del movimiento, fueron los hallazgos clínicos más frecuentes, presentándose en más del 70% de los casos, y su presencia (en alguna combinación de síntomas) debe ser entonces abordada agregándose el diagnóstico diferencial de encefalitis autoinmune.

5.3 CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS

Los hallazgos del LCR en los sujetos de este estudio incluyeron pleocitosis linfocitaria, sin o con hiperproteíorraquia, e hiperproteíorraquia aislada, y en poco menos de la mitad de los casos hallazgos completamente normales, lo cual coincide con la literatura, y refleja la importancia de que la sospecha clínica tiene un mayor peso para el diagnóstico que los hallazgos del LCR. Aunque el estudio de bandas oligoclonales se realizó en pocos pacientes, se encontró síntesis intratecal en su mayoría, incluyendo pacientes donde el LCR tenía conteo leucocitario y

proteíorraquia normal, lo que denota que es una prueba importante para apoyar la sospecha clínica, como se puede revisar en la literatura, y es considerado como un hallazgo paraclínico de relevancia para el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes, incluyendo los casos negativos por anticuerpos (143).

Dos terceras partes de las neuroimágenes por resonancia magnética se encontraban alteradas, con hallazgos en su mayoría de afección de estructuras del lóbulo límbico, congruente con el predominio clínico de síndrome de encefalitis límbica, y con lo reportado en la literatura. Nuevamente se recalca la importancia de que pueden ocurrir estudios normales en pacientes con sospecha clínica, y de ninguna manera debería un estudio normal excluir la posibilidad diagnóstica. El único caso donde se procedió a realizar un SPECT cerebral, luego de no documentar alteración en la resonancia magnética evidenció alteraciones del lóbulo límbico, que es esperable dada la mayor sensibilidad en encefalitis autoinmune descrita en la literatura, aunque aún no se ha incluido como parte de los criterios diagnósticos.

El principal hallazgo electroencefalográfico fue el de encefalopatía con presencia de enlentecimiento difuso o focal, y luego la presencia de actividad epileptogénica. Estos hallazgos coinciden con la bibliografía revisada, y ocurrieron en la gran mayoría de pacientes, indicando la importancia de realizar un electroencefalograma en estos pacientes, con el fin de documentar cambios compatibles con encefalitis y descartar estatus no convulsivo en pacientes con alteración de la conciencia. Aunque descrita inicialmente en la encefalitis anti-NMDAR, la presencia de *delta-brush* o *extreme delta-brush* se ha descrito más recientemente como infrecuente, y no exclusiva de este subtipo de encefalitis autoinmune; en este trabajo se reportó únicamente en un caso, donde se documentaron anticuerpos anti-NMDAR.

Los marcadores inflamatorios como la VES, PCR, y procalcitonina, tienen un valor diagnóstico en condiciones inflamatorias e infecciosas sistémicas, y se documentaron elevadas en menos de la mitad de los pacientes, sin embargo, su estudio se realizó más tardíamente en la fase aguda de la enfermedad, y pierde entonces algún valor en su posible relación con la encefalitis, incluso podría estar en relación a complicaciones infecciosas que surgieron durante el internamiento. En la literatura no se consideran como de valor diagnóstico, y su importancia recae en que pueden

orientar a otros diagnósticos diferenciales, como es el caso de los procesos infecciosos en el SNC, que, de manera paralela, se descartaron mediante pruebas moleculares, frotis, y cultivo del LCR, en todos excepto un caso donde inicialmente se documentó infección por herpes virus 6. La presencia de este virus se consideró como un gatillo para la generación de anticuerpos anti-NMDAR en la paciente, un tema ampliamente descrito en casos con presencia de virus herpes simple, pero descrito también con el virus de Varicela zoster, como en un caso que no se incluyó en este estudio donde se consideró como una infección concomitante al cuadro autoinmune (215).

De manera contrastante a lo descrito en la literatura, en los pacientes luego de estudios rigurosos se documentaron solo dos casos con neoplasias concomitantes, sin embargo, la población de este estudio es muy pequeña para sacar conclusiones, y probablemente es un hallazgo que corresponde al azar. La literatura y las guías clínicas de manejo proponen que, a pesar de no documentar inicialmente neoplasias, se debe aun así realizar tamizajes control durante el seguimiento, ya que en muchas ocasiones la autoinmunidad puede preceder el diagnóstico de la neoplasia, y que pudiera ser muy pequeña para detectarse por los estudios de imagen convencionales, lo que sugiere la posibilidad de utilizar PET scan, que tiene una alta sensibilidad para detectar áreas con mayor actividad mitótica. En los pacientes del estudio donde se encontró un tumor el hallazgo fue de teratoma ovárico, correspondiendo ambos a encefalitis anti-NMDAR, congruente con la literatura.

La determinación de anticuerpos en LCR y suero se realizó en la mayoría de casos en el laboratorio de Neuroinmunología del Hospital Clinic de Barcelona, gracias a la colaboración de los Drs. Graus y Dalmau. Las muestras se enviaron por correo y luego eran procesadas utilizando ensayos celulares, tisulares y cultivos neuronales, contando con la posibilidad de documentar todo el espectro de anticuerpos hasta ahora descubiertos, ya que en este centro históricamente se han hecho las primeras descripciones de los diferentes tipos de encefalitis autoinmune. A partir del 2018, se inicia el procesamiento de muestras en búsquedas de estos anticuerpos en el laboratorio de inmunología del HCG, pero solo incluyendo anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-LGI1, anti-Caspr2, anti-GABAR, y anti-DPPX (246).

5.4 RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DESENLACE

Todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune recibieron tratamiento con inmunoterapia, la gran mayoría en un periodo menor a 1 mes desde el inicio de su sintomatología. Todos utilizaron terapia de primera línea, y la mitad de estos pacientes procedió a una segunda línea de terapia. El número de terapias utilizadas en cada línea denotó por lo general mayor severidad del cuadro clínico. En la mayoría de casos se utilizó alguna combinación de los agentes terapéuticos de primera línea, y se observó una mejor respuesta o una respuesta parcial luego del uso de plasmaféresis. Lo esperable de acuerdo a la literatura es que la mayoría de los pacientes necesiten de una segunda línea de inmunoterapia.

En la segunda línea de terapia el Rituximab fue el agente con un mejor resultado clínico, con recuperación del paciente a su estado basal u obteniendo independencia funcional. Incluso en el HNN, todos los pacientes recibieron Rituximab independientemente de la respuesta inicial a la terapia de primera línea. Esto es respaldado en la literatura donde el tratamiento pronto y agresivo con inmunosupresores, principalmente Rituximab ha resultado en una mejor respuesta clínica, y recuperación funcional. No se consideró la albúmina como una variable para análisis en el estudio, sin embargo, recientemente se ha sugerido que una albúmina en rango normal puede ser un predictor de respuesta a la inmunoterapia.

La conducta a seguir en los diferentes hospitales varió en cuanto al manejo posterior a la mejoría clínica. En el HNN se optó por complementar el tratamiento con Rituximab en incluso aquellos casos donde hubo una buena respuesta con la terapia de primera línea, en afán de evitar recaídas. En la población adulta se inició, en su mayoría, terapia con azatioprina, que es una de las recomendaciones de expertos.

En este estudio únicamente se valoró el resultado funcional a corto plazo, comparándose con el peor estado funcional durante el internamiento. En 7 (33%) de los pacientes se obtuvo un mal resultado funcional al egreso, catalogado como un Rankin modificado mayor a 2, incluyendo 4 casos con un mRS de 5, y un caso donde la paciente falleció para un mRS de 6. Consecuentemente

un buen resultado funcional en la gran mayoría de los sujetos. Es importante aclarar que la evolución clínica cognitiva y funcional en el seguimiento a mediano y largo plazo no se incluyó en este trabajo y es una limitación de este estudio, ya que solo se está valorando el paciente al final de su cuadro crítico, y la mayoría de los pacientes en la literatura con resultados funcionales malos a corto plazo luego de recibir rehabilitación motora, funcional, y cognitiva presentan mejorías significativas e incluso retorno a su estado basal. En un futuro se podría plantear una continuación de este trabajo y dar seguimiento a estos pacientes con el fin de ver resultados funcionales a largo plazo (luego de 1-2 años) y además documentar recaídas de la enfermedad, que se han documentado luego de periodos de hasta 5 años.

Como era esperable, en este estudio se documentaron de manera predominante casos de encefalitis anti-NMDAR, que en su mayoría tuvieron un peor estado funcional durante el internamiento catalogado como mRS de 5, con mejorías significativas en más de la mitad de estos (mRS menor a 2). Los demás presentaron al momento de egreso dependencia funcional importante, para continuar luego de su egreso con un proceso largo de rehabilitación. En el caso de la encefalitis anti-AMPA se observó una excelente evolución clínica con un mRS final de 1, al igual que para el caso de la encefalitis anti-Neurexina 3a, y también en la encefalitis anti-LGI1 donde se observó un mRS al egreso de 2. En el caso donde se documentaron anticuerpos duales contra el NMDAR y AMPAR se documentó también teratoma ovárico que fue resecado, pero el desenlace fue fatal por complicaciones infecciosas y de la vía aérea, sin embargo, se había notado una mejoría clínica de su encefalitis.

Las variables que en este estudio se relacionaron con un peor resultado funcional (5 pacientes con un mRS 5 o 6) a corto plazo, fueron la severidad de la presentación inicial con estatus convulsivo superrefractario, trastorno del movimiento, la presencia de tumor, la presencia de más de un tipo de anticuerpo, y la pleocitosis linfocitaria inicial; lo cual además se reflejó en una estancia hospitalaria prolongada (50-168 días) promediando 107.8 días en los cinco casos.

De acuerdo al score predictivo funcional NAOS, existen 5 variables que se consideran de valor predictivo para un pobre estado funcional a un año. En este estudio únicamente se consideró el estado funcional a corto plazo (momento de egreso hospitalario), por lo que el NAOS no es

aplicable, sin embargo, se revisó lo que ocurriría al aplicarlo. La primera variable a considerar es la admisión a terapia intensiva, que ocurrió en muchos sujetos de este estudio, incluyendo los de peor desenlace, aunque, se observó un buen resultado en más de la mitad de estos. También el retraso en el tratamiento mayor a 4 semanas. Otra variable es la pleocitosis mayor a >20 céls/ μ L, pero, aunque al considerar los pacientes del estudio que tuvieron un mRS de 5 o 6 todos tuvieron pleocitosis (no así los de mRS 3,) el rango fue de 10-95 céls/ μ L. El modelo además incluye hiperproteínorraquia, sin embargo, en este estudio solo en dos casos se asoció con un mal resultado funcional al final del internamiento. Finalmente, una resonancia magnética anormal, que se observó en este estudio en la mayoría de la población, incluyendo los pacientes con el peor desenlace.

El número de anticonvulsivantes utilizados fue mayor y la respuesta al tratamiento anticonvulsivante fue menor en aquellos pacientes con cuadros más severos donde se presentó estatus convulsivo, y aún más estatus superrefractario. De acuerdo a la literatura, esto es esperable, ya que el trastorno de fondo que inicia la actividad epileptogénica es inflamatorio, y el mejor tratamiento en estos casos es la inmunoterapia. De los tratamientos utilizados los dos medicamentos con mejor respuesta fueron la carbamazepina y el valproato, lo cual es respaldado en la literatura donde los anticonvulsivantes con algún efecto sobre canales sódicos tienen una mejor respuesta (227).

5.5 ESTANCIA HOSPITALARIA Y COMPLICACIONES

De manera contundente se observaron estancias hospitalarias prolongadas en prácticamente todos los pacientes, con internamientos de 12 a 168 días (en promedio 48.4 días), y una duración mayor en los casos donde se requería una segunda línea de tratamiento (promedio de 64.45 días). Como es esperable, los casos con encefalitis anti-NMDAR fueron los que tuvieron estancias hospitalarias más largas (en promedio 55.3 días) según la severidad clínica; y mayor aún en el caso de encefalitis anti NMDAR y anti AMPAR con tiempo de internamiento de 168 días,

congruente con la severidad del caso y su desenlace fatal. En la encefalitis anti-AMPAR la estancia fue 48 días, en la encefalitis anti-LGI1 fue de 24 días, y en la encefalitis anti-neurexina 3a de 32 días, consideradas de igual manera estancias prolongadas. La variable que claramente se asoció a un internamiento más prolongado fue la presencia de estatus convulsivo superrefractario donde se observó un promedio de 113 días de internamiento.

En los casos con cuadros más severos que presentaron afección de la conciencia, estatus convulsivo, hipoventilación central, inestabilidad autonómica, el manejo se hizo en una unidad de terapia intensiva, observándose periodos prolongados (en promedio 36.5 días) de VMA en la mayoría de estos, especialmente aquellos con estatus convulsivo (38.2 días) y estatus superrefractario (74 días), asociando entonces la realización de traqueostomía. En la mitad de los casos con presencia de anti-NMDAR se asoció el uso de VMA, con un promedio de 52.5 días, que es congruente con lo reportado en estas encefalitis que tienen a tener extensos periodos de internamiento, cursando con cuadros clínicos severos. Sin embargo, el caso con mayor tiempo de VMA ocurrió en la paciente con anticuerpos duales anti-AMPAR y anti-NMDA que la ameritó por 131 días, y que de acuerdo al personal de investigación del IDIBAPS es lo que se ha observado en los muy pocos pacientes (4) que se han reportado, donde para observar alguna recuperación se requirieron periodos mayores a un año. En los casos de encefalitis anti-LGI1 y encefalitis anti-neurexina 3a la VMA se necesitó por periodos de una semana o menos. La traqueostomía en estos pacientes fue representativa de la severidad del caso y el requerimiento de VMA prolongada, por lo que se asoció también a peores resultados funcionales (mRS de 5).

Las infecciones de vía respiratoria inferior fueron la complicación infecciosa más frecuente (10 casos) incluyendo todos aquellos pacientes que tuvieron traqueostomía (6 casos). A pesar de los tiempos de estancia prolongados y el gran número de invasiones y cambio de accesos venosos centrales y de catéteres urinarios ocurrieron solo 4 casos de ITU y 3 casos de bacteremia, e infección del sitio de inserción del PEG en el único caso que se requirió. Un factor sin duda predisponente para la aparición de sepsis es el uso de inmunosupresión (principalmente inmunoterapia de segunda línea) que se utilizó en 11 pacientes, de los cuales 7 presentaron al menos una complicación infecciosa.

5.6 MORTALIDAD

El único deceso reportado en este estudio correspondió al caso de encefalitis con anticuerpos duales anti-NMDAR y anti-AMPA, un caso donde se observó un cuadro clínico con manifestaciones psiquiátricas severas, afección de la conciencia, crisis convulsivas que evolucionaron a estatus superrefractario, trastorno de movimiento de difícil manejo, necesidad de ventilación mecánica asistida prolongada y traqueostomía, múltiples complicaciones infecciosas, uso prácticamente de todos los agentes de inmunoterapia con respuesta parcial, la presencia de teratoma que fue resecado, y el periodo de internamiento más prolongado en el estudio; una historia que se asemeja a los otros 4 casos que se han documentado de acuerdo a los registros del hospital Clinic de Barcelona.

El presente estudio cuenta con varias limitaciones. Para empezar, su carácter observacional y retrospectivo lo hace más sujeto a sesgos de información, pues condiciona que la recolección de la información dependa de un adecuado registro del diagnóstico en el expediente, así como de la disponibilidad de los expedientes para su revisión. Esto generó que quedaran 3 casos sin poderse incluir dentro de la población del estudio. A pesar de lo anterior, y al tratarse de una enfermedad rara, este es el primer estudio que incluye una serie de casos de encefalitis autoinmune en Costa Rica, y cuenta con el 87.5% de la población total, por lo que se considera que la muestra es representativa. En esa misma línea, la recolección retrospectiva de los datos pudo haber estado sujeta a los estudios indicados en el momento de internamiento de cada uno de los pacientes por sus médicos tratantes, y a la interpretación que se dió a los hallazgos clínicos.

Este estudio solo muestra el desenlace a corto plazo (al egreso hospitalario) pero hubiese sido provechoso además extender el seguimiento por un período mayor para valorar el desenlace a mediano y largo plazo, así como las recaídas, y, además, validar con las nuevas escalas el pronóstico funcional a largo plazo.

Se espera que este sea el primero de muchos estudios potenciales en la población de pacientes con encefalitis autoinmune en el país, idealmente incluyendo la totalidad de la población al extender el período de años incluidos, así como el número de centros hospitalarios participantes. Se cuenta con el recurso a nivel nacional del inmunoensayo celular para la búsqueda de anticuerpos de la superficie neuronal limitado por el número de anticuerpos incluidos en el mismo, que en un futuro se podría extender con la incorporación de ensayos tisulares o incluso cultivos neuronales maximizando su sensibilidad y especificidad.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

1. Los datos obtenidos en este trabajo representan únicamente una descripción de los casos de pacientes con encefalitis autoinmune en el país.

2. Este es el primer registro estructurado de pacientes con encefalitis autoinmune de hospitales de la seguridad pública, y contiene una representación significativa de la población de pacientes que se ha estudiado.
3. El abordaje de los pacientes con encefalitis autoinmune en los diferentes hospitales se apegó a las recomendaciones establecidas en la literatura, y los hallazgos se ajustan a las descripciones sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la literatura.
4. La mayoría de pacientes afectados fueron mujeres jóvenes, en su mayoría provenientes de las 4 provincias centrales, donde se encuentran la mayoría de especialistas en neurología; dato del cual se podría suponer que la ausencia o baja presencia de neurólogos en provincias periféricas podría ser una causa de subdiagnóstico de esta enfermedad.
5. Las características clínicas más frecuentemente encontradas fueron afección cognitiva, sintomatología psiquiátrica, crisis convulsivas, y trastornos del movimiento. Con hallazgos en la mayoría de pacientes de LCR anormal (pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia, síntesis intratecal de bandas oligoclonales), electroencefalograma anormal (enlentecimiento, y/o actividad epileptogénica), resonancia magnética cerebral anormal (principalmente afección de estructuras límbicas), mientras que la presencia de neoplasia fue infrecuente. Además, se documentaron anticuerpos de encefalitis autoinmune en la mitad de los casos, siendo la mayoría anti-NMDAR.
6. Todos los pacientes recibieron inmunoterapia de primera línea, y la mitad requirieron además inmunoterapia de segunda línea. En la primera línea de terapia se observó mejor respuesta con la plasmaféresis, mientras en la terapia de segunda línea con el Rituximab. Múltiples anticonvulsivantes se utilizaron para el control de las crisis convulsivas, requiriendo en promedio un mayor número de anticonvulsivantes aquellos con status superrefractario.
7. La mayoría de pacientes cursaron con importante dependencia funcional durante su internamiento, pero al egreso la mayoría presentaron un buen resultado funcional ($mRS \leq 2$).

Los factores que se asociaron a peor resultado funcional a corto plazo fueron el estatus convulsivo superrefractario, la presencia de tumor, la presencia de más de un tipo de anticuerpo, y la pleocitosis linfocitaria inicial.

8. En la mitad de los pacientes se requirió ventilación mecánica, de manera secundaria a compromiso de la conciencia (depresión del estado de alerta, status convulsivo refractario), asociando estancias hospitalarias prolongadas, y en su mayoría complicaciones infecciosas, predominantemente bronconeumonía.
9. Únicamente se reportó un deceso en este estudio (4.7%), y ocurrió como complicación respiratoria y sepsis.

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

1. Dando continuidad a los datos de este trabajo, se debe realizar un nuevo estudio con la población de pacientes con encefalitis autoinmune de todo el país, extendiendo el periodo de reclutamiento desde el 2011, valorando la evolución de los pacientes al menos a 1 año

para observar su desenlace funcional a largo plazo, y dar vigilancia por al menos 5 años con el fin de captar recaídas.

2. La presencia de síntomas pivote de encefalitis en ausencia paraclínica de etiología infecciosa, tumoral, o vascular, deben alertar al clínico de la posibilidad de una etiología autoinmune. Como esta es una patología de reciente descripción, se debe capacitar a los primeros niveles de atención sobre la sospecha, y abordaje de las encefalitis autoinmunes, con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico.
3. La presencia de estatus convulsivo superrefractario, la presencia de tumor, la presencia de más de un tipo de anticuerpo, y la pleocitosis linfocitaria inicial, son factores que sugieren mayor severidad, y ser motivo para un pronto escalonamiento a inmunoterapia de segunda línea.
4. Luego de la revisión de la literatura, se deja como recomendación adjunta en el anexo 2, la propuesta de un algoritmo de abordaje para las encefalitis autoinmunes adaptado para las posibilidades diagnósticas y terapéuticas de la seguridad social del país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):391-404.
2. Leypoldt F, Wandinger KP, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. *Eur Neurol Rev*. 2013;8(1):31-7.
3. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1-13.

4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-65.
5. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(6):732-7.
6. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Loring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-28.
7. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133(9):2734-48.
8. Dalmau J. The case for autoimmune neurology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(4):e373.
9. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(4):528-38.
10. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J*. 2016;46(2):148-57.
11. Fukata M, Yokoi N, Fukata Y. Neurobiology of autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;48:1-8.
12. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute Encephalitis of Later Adult Life. Mainly Affecting the Limbic Areas. *Brain*. 1960;83(3):357-68.
13. Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic Encephalitis" and Its Association with Carcinoma. *Brain*. 1968;91(3):481-96.
14. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13(5):261-71.
15. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:22.
16. Jang Y, Lee ST, Kim TJ, Jun JS, Moon J, Jung KH, et al. High albumin level is a predictor of favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1012.
17. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7(3):189-93.
18. Riera Romo M, Perez-Martinez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*. 2016;148(2):125-39.
19. Scully C, Georgakopoulou EA, Hassona Y. The Immune System: Basis of so much Health and Disease: 2. Innate Immunity. *Dent Update*. 2017;44(3):246-8, 51-2.
20. Floreani A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental Basis of Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):287-300.
21. Jiang H, Chess L. Chapter 2 How the Immune System Achieves Self–Nonself Discrimination During Adaptive Immunity. *Advances in Immunology* 2009. p. 95-133.
22. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
23. Boehm T, Swann JB. Origin and Evolution of Adaptive Immunity. *Annual Review of Animal Biosciences*. 2014;2(1):259-83.
24. Scully C, Georgakopoulou EA, Hassona Y. The Immune System: Basis of so much Health and Disease: 3. Adaptive Immunity. *Dent Update*. 2017;44(4):322-4, 7.
25. Bedoui S, Gebhardt T, Gasteiger G, Kastenmuller W. Parallels and differences between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Immunol*. 2016;17(5):490-4.

26. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):278-314.
27. Germain RN. The Cellular Determinants of Adaptive Immunity. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1083-5.
28. Romberg N. The adaptive humoral immune response. In: Orange J, editor. https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-humoral-immune-response?search=innate%20immune%20system&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3: Uptodate; 2019.
29. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1788-95.
30. Carroll MC. Complement and humoral immunity. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 8:I28-33.
31. Fearon DT. The complement system and adaptive immunity. *Semin Immunol.* 1998;10(5):355-61.
32. Sela-Culang I, Kunik V, Ofran Y. The structural basis of antibody-antigen recognition. *Front Immunol.* 2013;4:302.
33. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
34. Taher TE, Bystrom J, Ong VH, Isenberg DA, Renaudineau Y, Abraham DJ, et al. Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(2):237-64.
35. Brimberg L, Mader S, Fujieda Y, Arinuma Y, Kowal C, Volpe BT, et al. Antibodies as Mediators of Brain Pathology. *Trends Immunol.* 2015;36(11):709-24.
36. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev.* 2017;97(2):839-87.
37. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity.* 2005;38(3):235-45.
38. Baxter AG. The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(11):904-12.
39. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):380-90.
40. Dalmau J. Autoimmunity: The good, the bad, and the ugly. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e181.
41. Bengten E, Wilson M, Miller N, Clem LW, Pilstrom L, Warr GW. Immunoglobulin isotypes: structure, function, and genetics. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2000;248:189-219.
42. Bach FH. Cell-mediated immunity: its basis and analysis. *Nutrition.* 1990;6(1):2-4; discussion 20-3.
43. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol.* 2014;5:520.
44. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014;76(1):108-19.
45. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2011;77(6):589-93.
46. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol.* 2015;22(8):1151-61.

47. Konecny I. A New Classification System for IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol.* 2018;9:97.
48. Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology.* 2016;87(8):759-65.
49. Yang SH, Gao CY, Li L, Chang C, Leung PSC, Gershwin ME, et al. The molecular basis of immune regulation in autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(1):43-67.
50. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716-24.
51. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatr Neurol.* 2016;60:13-23.
52. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228-33.
53. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:74-80.
54. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(1):102-11.
55. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, De Souza C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev.* 2012;11(12):863-72.
56. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-51.
57. Pollak TA, Beck K, Irani SR, Howes OD, David AS, McGuire PK. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(9):1605-21.
58. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(6):1070-8.
59. Selmi C, Barin JG, Rose NR. Current trends in autoimmunity and the nervous system. *J Autoimmun.* 2016;75:20-9.
60. Chefdeville A, Honnorat J, Hampe CS, Desestret V. Neuronal central nervous system syndromes probably mediated by autoantibodies. *Eur J Neurosci.* 2016;43(12):1535-52.
61. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(2):103-17.
62. Younger DS. Autoimmune Encephalitides. *Neurol Clin.* 2019;37(2):359-81.
63. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(4):381-5.
64. Dalmau J. Identifying targets for diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(2):e87.
65. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology.* 2016;87(23):2471-82.
66. Silveis Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med.* 2000;342(1):21-7.
67. Berzero G, Hacohen Y, Komorowski L, Scharf M, Dehais C, Leclercq D, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-ITPR1 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e326.
68. Schmahmann JD, Sherman JC. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 1997;41:433-40.
69. Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1990;53(12):1084-8.
70. Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *Continuum (Minneap Minn).* 2012;18(2):366-83.

71. O'Toole O, Clardy S, Lin Quek AM. Paraneoplastic and autoimmune encephalopathies. *Semin Neurol.* 2013;33(4):357-64.
72. Gaspard N. Autoimmune Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22(1 Epilepsy):227-45.
73. Macher S, Zimprich F, De Simoni D, Hoftberger R, Rommer PS. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front Immunol.* 2018;9:2708.
74. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 2013;81(17):1500-6.
75. Berger B, Bischler P, Dersch R, Hottenrott T, Rauer S, Stich O. "Non-classical" paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to "classical" syndromes - More frequent than expected. *J Neurol Sci.* 2015;352(1-2):58-61.
76. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology.* 2008;71(24):1955-8.
77. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABA

A

receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017;88(11):1012-20.

78. Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015;84(24):2403-12.
79. Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planaguma J, Miguez-Cabello F, Schmidl L, et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron.* 2018;100(1):91-105 e9.
80. Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol.* 2009;118(6):737-43.
81. Blanke ML, VanDongen AMJ. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor - Biology of the NMDA Receptor. 2009 ed2009.
82. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology.* 2008;7(12):1091-8.
83. Ferdinand P. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology.* 2013;01(S10).
84. Iizuka T, Yoshii S, Kan S, Hamada J, Dalmau J, Sakai F, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol.* 2010;257(10):1686-91.
85. Gultekin SH. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123(7):1481-94.
86. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25-36.
87. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005;58(4):594-604.
88. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66(1):11-8.
89. De Bruijn MA, Titulaer MJ. Anti-NMDAR encephalitis and other glutamate and GABA receptor antibody encephalopathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:199-217.
90. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009;65(4):424-34.

91. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007;21(10):799-811.
92. Ho VM, Lee JA, Martin KC. The cell biology of synaptic plasticity. *Science*. 2011;334(6056):623-8.
93. Takeuchi T, Duzsikiewicz AJ, Morris RG. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1633):20130288.
94. Tsanov M, Manahan-Vaughan D. Synaptic plasticity from visual cortex to hippocampus: systems integration in spatial information processing. *Neuroscientist*. 2008;14(6):584-97.
95. Nicoll RA. A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron*. 2017;93(2):281-90.
96. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2003;54(4):530-3.
97. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127(Pt 3):701-12.
98. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(5):290-301.
99. Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):776-85.
100. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87(14):1449-56.
101. Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex. *Neurologia*. 2015;30(5):295-301.
102. van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Kortvelyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521-8.
103. Petit-Pedrol M, Sell J, Planaguma J, Mannara F, Radosevic M, Haselmann H, et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain*. 2018;141(11):3144-59.
104. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2018;83(1):40-51.
105. Gao L, Liu A, Zhan S, Wang L, Li L, Guan L, et al. Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2016;56:165-9.
106. Escudero D, Guasp M, Arino H, Gaig C, Martinez-Hernandez E, Dalmau J, et al. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology*. 2017;89(14):1471-5.
107. O'Connor K, Waters P, Komorowski L, Zekeridou A, Guo CY, Mgbachi VC, et al. GABAA receptor autoimmunity: A multicenter experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(3):e552.
108. Xue JG, Masuoka T, Gong XD, Chen KS, Yanagawa Y, Law SK, et al. NMDA receptor activation enhances inhibitory GABAergic transmission onto hippocampal pyramidal neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol*. 2011;105(6):2897-906.
109. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):1029-75.
110. Carvajal-Gonzalez A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*. 2014;137(Pt 8):2178-92.
111. McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, Matsumoto JY, Harvey RJ, McEvoy KM, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol*. 2013;70(1):44-50.

112. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008;71(16):1291-2.
113. Guevara C, Farias G, Silva-Rosas C, Alarcon P, Abudinen G, Espinoza J, et al. Encephalitis Associated to Metabotropic Glutamate Receptor 5 (mGluR5) Antibodies in Cerebrospinal Fluid. *Front Immunol*. 2018;9:2568.
114. Spatola M, Sabater L, Planaguma J, Martinez-Hernandez E, Armangue T, Pruss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018;90(22):e1964-e72.
115. Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, et al. Human neurexin-3alpha antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology*. 2016;86(24):2235-42.
116. Waters PJ, Irani SR. Neurexin-3alpha: A new antibody target in autoimmune encephalitis. *Neurology*. 2016;86(24):2222-3.
117. Piepgras J, Holtje M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, et al. Anti-DPPX encephalitis: pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology*. 2015;85(10):890-7.
118. Armangue T, Leyboldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):361-8.
119. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013;73(1):120-8.
120. Hara M, Arino H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology*. 2017;88(14):1340-8.
121. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014;83(20):1797-803.
122. Kubick N, Brosamle D, Mickael ME. Molecular Evolution and Functional Divergence of the IgLON Family. *Evol Bioinform Online*. 2018;14:1176934318775081.
123. Sabater L, Planaguma J, Dalmau J, Graus F. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):226.
124. Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, Fechner K, St Louis EK, Hinson SR, et al. IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e385.
125. Graus F, Santamaria J. Understanding anti-IgLON5 disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e393.
126. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):575-86.
127. Gaig C, Graus F, Compta Y, Hogg B, Bataller L, Bruggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017;88(18):1736-43.
128. Ramanan VK, Crum BA, McKeon A. Subacute encephalitis with recovery in IgLON5 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(5):e485.
129. Gelpi E, Hoftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;132(4):531-43.
130. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin*. 2018;36(3):675-85.
131. Malter MP, Elger CE, Surges R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis. *Seizure*. 2013;22(2):136-40.

132. Dalmau J. Paraneoplastic disorders of the memory and cognition: clinical aspects and therapeutic approaches. *Dementias. Handbook of Clinical Neurology* 2008. p. 873-6.
133. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(2):59-72.
134. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2003;53(5):580-7.
135. Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blocker IM, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology*. 2014;82(17):1521-8.
136. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70(7):504-11.
137. Deng S, Qiu K, Liu H, Wu X, Lei Q, Lu W. Clinical Characteristics and Short-Term Prognosis of Autoimmune Encephalitis: A Single-Center Cohort Study in Changsha, China. *Front Neurol*. 2019;10:539.
138. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-100.
139. Schubert J, Bramer D, Huttner HB, Gerner ST, Fuhrer H, Melzer N, et al. Management and prognostic markers in patients with autoimmune encephalitis requiring ICU treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(1):e514.
140. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun*. 2019;96:24-34.
141. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):324-6.
142. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2019;92(3):e244-e52.
143. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis-A Systematic Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:804.
144. Lascano AM, Vargas MI, Lalive PH. Diagnostic tools for immune causes of encephalitis. *Clin Microbiol Infect*. 2018.
145. Lee SK, Lee ST. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016;6(2):45-50.
146. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(1):41-9.
147. Venkatesan A, Jagdish B. Imaging in Encephalitis. *Semin Neurol*. 2019;39(3):312-21.
148. Heine J, Pruss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015;309:68-83.
149. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018;52:54-9.
150. Sarria-Estrada S, Toledo M, Lorenzo-Bosquet C, Cuberas-Borros G, Auger C, Siurana S, et al. Neuroimaging in status epilepticus secondary to paraneoplastic autoimmune encephalitis. *Clin Radiol*. 2014;69(8):795-803.
151. Vallabhaneni D, Naveed MA, Mangla R, Zidan A, Mehta RI. Perfusion Imaging in Autoimmune Encephalitis. *Case Rep Radiol*. 2018;2018:3538645.
152. Finke C, Kopp UA, Pajkert A, Behrens JR, Leyboldt F, Wuerfel JT, et al. Structural Hippocampal Damage Following Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Biol Psychiatry*. 2016;79(9):727-34.
153. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT: An anti-NMDA receptor encephalitis biomarker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(1):e413.

154. Chen C, Wang X, Zhang C, Cui T, Shi WX, Guan HZ, et al. Seizure semiology in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2017;77:90-5.
155. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O'Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure.* 2018;65:20-4.
156. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, Ekizoglu E, Kinay D, Bilgic B, et al. Are There Any Specific EEG Findings in Autoimmune Epilepsies? *Clin EEG Neurosci.* 2016;47(3):224-34.
157. Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, Baysal Kirac L, Gundogdu G, Bebek N, et al. Delta Brush Pattern Is Not Unique to NMDAR Encephalitis: Evaluation of Two Independent Long-Term EEG Cohorts. *Clin EEG Neurosci.* 2018;49(4):278-84.
158. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2015;49:280-5.
159. Wang J, Wang K, Wu D, Liang H, Zheng X, Luo B. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Sci.* 2015;353(1-2):81-3.
160. Nobrega PR, Pitombeira MS, Mendes LS, Krueger MB, Santos CF, Morais NMM, et al. Clinical Features and Inflammatory Markers in Autoimmune Encephalitis Associated With Antibodies Against Neuronal Surface in Brazilian Patients. *Front Neurol.* 2019;10:472.
161. Gleichman AJ, Panzer JA, Baumann BH, Dalmau J, Lynch DR. Antigenic and mechanistic characterization of anti-AMPA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(3):180-9.
162. Jang Y, Lee ST, Bae JY, Kim TJ, Jun JS, Moon J, et al. LGI1 expression and human brain asymmetry: insights from patients with LGI1-antibody encephalitis. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):279.
163. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure.* 2017;50:14-7.
164. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011;69(5):892-900.
165. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain.* 2016;139(Pt 4):1079-93.
166. Steriade C, Moosa ANV, Hantus S, Prayson RA, Alexopoulos A, Rae-Grant A. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure.* 2018;60:198-204.
167. Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, McKeon A, Watson RE, Klein CJ, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e161.
168. Yu J, Yu X, Fang S, Zhang Y, Lin W. The Treatment and Follow-Up of Anti-LGI1 Limbic Encephalitis. *Eur Neurol.* 2016;75(1-2):5-11.
169. Szots M, Blaabjerg M, Orsi G, Iversen P, Kondziella D, Madsen CG, et al. Global brain atrophy and metabolic dysfunction in LGI1 encephalitis: A prospective multimodal MRI study. *J Neurol Sci.* 2017;376:159-65.
170. Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, Wennberg R. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1-antibody-mediated encephalitis. *Epilepsia.* 2016;57(8):e155-60.
171. Li W, Wu S, Meng Q, Zhang X, Guo Y, Cong L, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurol.* 2018;18(1):96.
172. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617722347.
173. Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain.* 2018;141(2):348-56.
174. Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, Onugoren MD, Grunwald T, Holtkamp M, et al. Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol.* 2017;24(1):175-86.

175. Christ M, Muller T, Bien C, Hagen T, Naumann M, Bayas A. Autoimmune encephalitis associated with antibodies against the metabotropic glutamate receptor type 1: case report and review of the literature. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419847418.
176. Tuttrup G, Miller D, Cruz Flores VA, Prasad P, Yu L. Limbic Encephalitis as Presentation of Hodgkin Lymphoma in a Pediatric Patient: The Ophelia Syndrome (P4.6-041). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement):P4.6-041.
177. Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau JO, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*. 2013;80(14):1349-50.
178. Juneja M, Kaur S, Mishra D, Jain S. Ophelia syndrome: Hodgkin lymphoma with limbic encephalitis. *Indian Pediatr*. 2015;52(4):335-6.
179. Soto-Rincón CA, Castillo SA, Marfil A, Carr I. Ophelia's syndrome revisited. (P4.9-050). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement):P4.9-050.
180. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77(18):1698-701.
181. Heidebreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(8):29.
182. Swayne A, Tjoa L, Broadley S, Dionisio S, Gillis D, Jacobson L, et al. Antiglycine receptor antibody related disease: a case series and literature review. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1290-8.
183. Chung HY, Wickel J, Voss A, Ceanga M, Sell J, Witte OW, et al. Autoimmune encephalitis with anti-IgLON5 and anti-GABAB-receptor antibodies: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15706.
184. Montagna M, Amir R, De Volder I, Lammens M, Huyskens J, Willekens B. IgLON5-Associated Encephalitis With Atypical Brain Magnetic Resonance Imaging and Cerebrospinal Fluid Changes. *Front Neurol*. 2018;9:329.
185. Atmaca MM, Tuzun E, Erdag E, Bebek N, Baykan B, Gurses C. Investigation of anti-neuronal antibodies in status epilepticus of unknown etiology: a prospective study. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(4):841-8.
186. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166-77.
187. Jarius S, Hoffmann L, Clover L, Vincent A, Voltz R. CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 2008;268(1-2):74-7.
188. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(4):e245.
189. Linnoila JJ, Rosenfeld MR, Dalmau J. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Semin Neurol*. 2014;34(4):458-66.
190. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27.
191. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):345-53.
192. Sonderen AV, Arends S, Tavy DLJ, Bastiaansen AEM, Bruijn M, Schreurs MWJ, et al. Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1101-6.
193. Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(6):1683-707.
194. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-44.
195. Dubey D, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: Refractory and super-refractory. *Neurol India*. 2017;65(Supplement):S12-S7.

196. Marawar R, Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A. Updates in Refractory Status Epilepticus. *Crit Care Res Pract*. 2018;2018:9768949.
197. Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, Dalmau J, Rossetti AO. Status epilepticus of inflammatory etiology: a cohort study. *Neurology*. 2015;85(5):464-70.
198. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):697-712.
199. Kodama S, Arai N, Hagiwara A, Kimura A, Takeuchi S. A favorable outcome of intensive immunotherapies for new-onset refractory status epilepticus (NORSE). *J Intensive Care*. 2018;6:43.
200. Zhang Y, Liu G, Jiang MD, Li LP, Su YY. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1227-33.
201. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:706.
202. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):167-77.
203. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol*. 2010;30(3):320-31.
204. Gurrera RJ. Recognizing Psychiatric Presentations of Anti-Nmda Receptor Encephalitis in Children and Adolescents: A Synthesis of Published Reports. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019.
205. Wandinger K-P, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, et al. Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis/New serological markers for the differential diagnosis of autoimmune limbic encephalitis. *LaboratoriumsMedizin*. 2011;35(6):329-42.
206. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1011-6.
207. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419.
208. von Rhein B, Wagner J, Widman G, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(1):134-41.
209. Esposito S, Principi N, Calabresi P, Rigante D. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):155-63.
210. Bocos-Portillo J, Sanchez-Menoyo JL, Beldarrain MG, Saralegui Prieto I, Ontanon Garces JM, Dalmau J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: A rare autoimmune complication of herpes simplex encephalitis in the adult. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:47-9.
211. Titulaer MJ, Leypoldt F, Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis. *Mov Disord*. 2014;29(1):3-6.
212. Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremuera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015;85(20):1736-43.
213. Pruss H, Finke C, Holtje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012;72(6):902-11.
214. Armangue T, Spatola M, Vlaga A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):760-72.
215. Solis N, Salazar L, Hasbun R. Anti-NMDA Receptor antibody encephalitis with concomitant detection of Varicella zoster virus. *J Clin Virol*. 2016;83:26-8.

216. Oyanguren B, Sanchez V, Gonzalez FJ, de Felipe A, Esteban L, Lopez-Sendon JL, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1566-70.
217. Linnoila J, Pulli B, Armangue T, Planaguma J, Narsimhan R, Schob S, et al. Mouse model of anti-NMDA receptor post-herpes simplex encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(2):e529.
218. Trombetta AC, Meroni M, Cutolo M. Steroids and Autoimmunity. *Front Horm Res*. 2017;48:121-32.
219. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):2-13.
220. Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and tolerability of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in neurologic diseases. *Clin Ther*. 2019.
221. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014;164(3):342-51.
222. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, King K, Phillips L, Qureshi SS, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apher*. 2015;30(4):212-6.
223. Fassbender C, Klingel R, Kohler W. Immunoabsorption for autoimmune encephalitis. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:257-63.
224. Heine J, Ly LT, Lieker I, Slowinski T, Finke C, Pruss H, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol*. 2016;263(12):2395-402.
225. Pruetarat N, Netbaramee W, Pattharathitikul S, Veeravigrom M. Clinical manifestations, treatment outcomes, and prognostic factors of pediatric anti-NMDAR encephalitis in tertiary care hospitals: A multicenter retrospective/prospective cohort study. *Brain Dev*. 2019.
226. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(2):130-4.
227. de Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019;92(19):e2185-e96.
228. Barquero A. Encefalitis por anticuerpos anti-receptor de NMDA y manejo de psicosis: a propósito de un caso. UCR: Universidad de Costa Rica; 2015.
229. Gutiérrez Mata A, Barboza Elizondo M. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA: presentación de un caso. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2013;3(1).
230. Ali F, Wijidicks EF. Treatment of Movement Disorder Emergencies in Autoimmune Encephalitis in the Neurosciences ICU. *Neurocrit Care*. 2019.
231. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15.
232. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke Modified Rankin Scale. *Stroke*. 1988;19:1497-500.
233. Kayser MS, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):90-7.
234. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain*. 1997;120 (Pt 6):923-8.
235. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124(Pt 6):1138-48.
236. Antoine JC, Honnorat J, Anterion CT, Aguera M, Absi L, Fournel P, et al. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(6):706-10.

237. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000;55(12):1823-8.
238. Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002;201(1-2):85-8.
239. Yates D. Neuroimmunology: Antibodies target LGI1 rather than potassium channels in limbic encephalitis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(9):467.
240. Guasp M, Sola-Valls N, Martinez-Hernandez E, Gil MP, Gonzalez C, Brieva L, et al. Cerebellar ataxia and autoantibodies restricted to glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67). *J Neuroimmunol*. 2016;300:15-7.
241. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK, et al. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol*. 2001;50(5):588-95.
242. Dale RC, Church AJ, Benton S, Surtees RA, Lees A, Thompson EJ, et al. Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(7):485-9.
243. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135(Pt 11):3453-68.
244. Barquero-Madriral A. Encefalitis Autoimmune por Anticuerpos Antirreceptor de NMDA Reporte de caso Neuroeje. *Neuroeje*. 2016;29(1)(29(1)).
245. Sevilla F. Estudio prospectivo descriptivo sobre la epidemiología, etiología y aspectos clínicos de los pacientes con encefalitis aguda hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños 2017. UCR: Universidad de Costa Rica; 2017.
246. EUROIMMUN A. Mosaic 6 Autoimmune Encephalitis. 2011.

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

Paciente:

Cédula:

Fecha de recolección de los datos:

Número de Participante:

Fecha de ingreso:

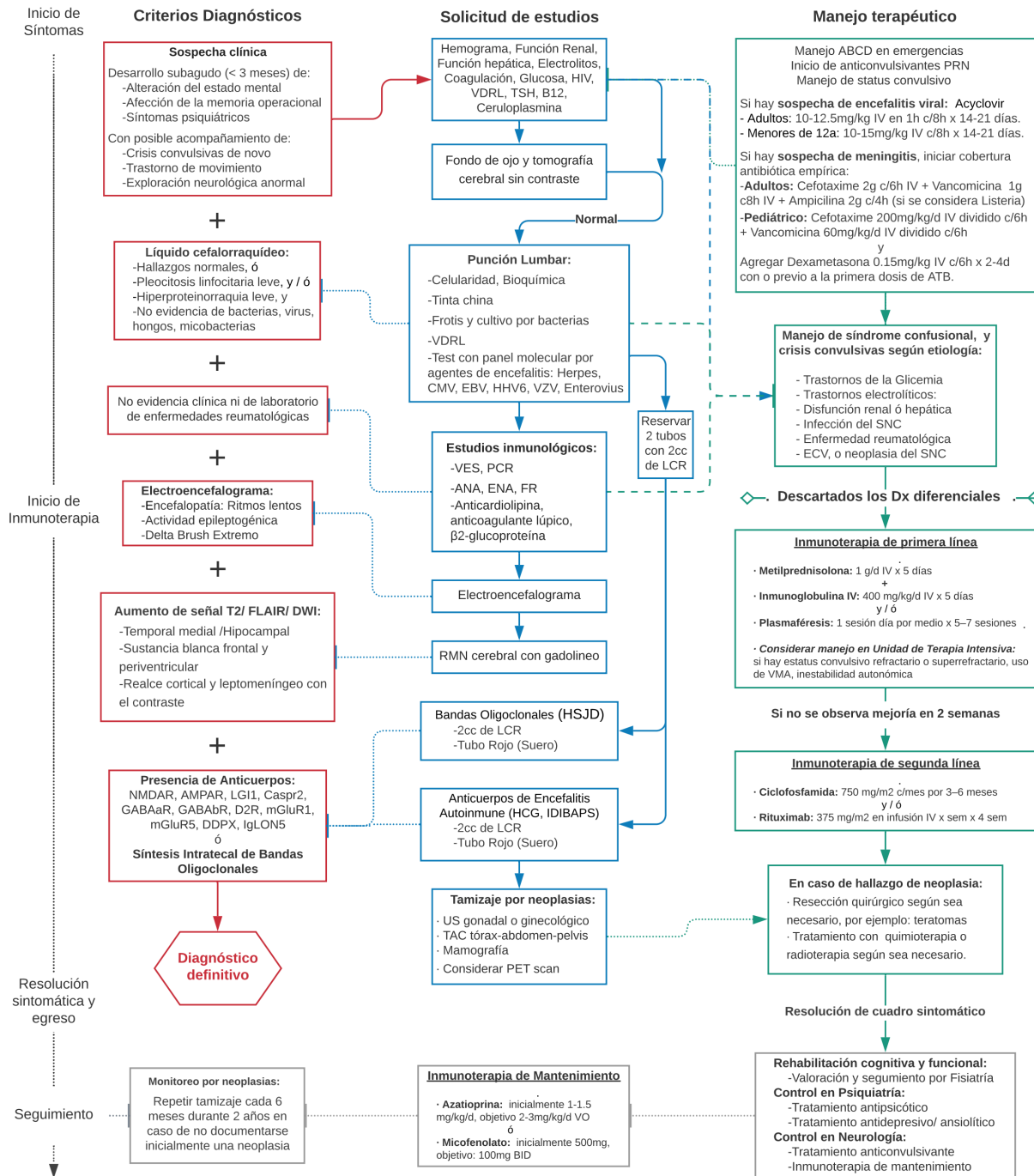
Fecha de egreso:

Hospital:

VARIABLE		VARIABLE		
Edad		Elevación de marcadores inflamatorios		
Sexo		Marcadores inmunológicos		
Procedencia geográfica		HIV		
Síntomas prodrómicos		VDRL		
Trastorno de movimiento		Serologías virales en LCR		
Trastorno de memoria operacional		Resonancia magnética		
Trastorno conductual o psiquiátrico		EEG		
Deterioro de la conciencia		Presencia de autoanticuerpos de la superficie neuronal		
Crisis convulsivas		Tratamiento inmunosupresor:	Primera línea	Segunda línea
Estatus convulsivo		Respuesta terapéutica a tratamiento inmunosupresor	Primera línea	Segunda línea
Hipoventilación central		Tratamiento anticonvulsivante y respuesta		
Inestabilidad autonómica		Días de ventilación mecánica asistida		
Insomnio		Traqueostomía		

Trastorno visual		Sonda percutánea de alimentación	
Disfunción motora		Complicaciones infecciosas	
Alteración de reflejos		Peor estado funcional	
Síntomas medulares		Estado funcional al egreso	
Presencia de tumor		Mortalidad	
Pleocitosis de Líquido Céfalorraquídeo		Duración del internamiento	
Bandas Oligoclonales en líquido cefalorraquídeo			

Abordaje de Encefalitis Autoinmune



Anexo 2. Propuesta de algoritmo de abordaje para los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune en Costa Rica